

КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЕ И АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ *RHODIOLAE ROSEAE*

Л. Н. Маслов^{1, 2}, Ю. Б. Лишманов¹

Установлено, что введение крысам *Extr. Rhodiola roseae* (1 мл/кг внутрь ежедневно в течение 8 дней) увеличивало устойчивость сердца к кардиотоксическому действию изопротеренола и аритмогенному действию адреналина. Предварительное введение *Extr. Rhodiola* предупреждало стрессорное повреждение сердца, измеренное по аккумуляции в сердце ^{99m}Tc-пирофосфата. Кардиопротекторное действие адаптогена достигало максимума после 5-дневного введения. Антиаритмический эффект достигал максимума после 8-дневного введения. *n*-Тирозол также проявлял антиаритмические и кардиопротекторные свойства. Предварительное введение *Extr. Rhodiola* уменьшало отношение область инфаркта/область риска во время коронароокклюзии и реперфузии *in vivo*. Хроническое введение *Extr. Rhodiola roseae* увеличивало толерантность изолированного перфузируемого сердца крысы к патогенному действию глобальной ишемии и реперфузии. Предварительное введение *Extr. Rhodiola* не только предупреждало появление аритмий, но и устраняло электрическую нестабильность сердца у крыс с постинфарктным кардиосклерозом. Обнаружено, что хроническое введение *Extr. Rhodiola roseae* (1 мл/кг ежедневно в течение 8 дней) увеличивало уровень β-эндорфина в плазме крови крыс и повышало содержание лей-энкефалина в ткани миокарда. Налоксон (2 мг/кг) устранял кардиопротекторный и антиаритмический эффект адаптогена. Считают, что оба эффекта родиолы зависят от оккупации опиоидных рецепторов эндогенными опиоидными пептидами. Обнаружено, что симпатическая нервная система участвует в развитии антиаритмического эффекта *Extr. Rhodiola roseae*. Установлено, что HSP-70 не участвуют в кардиопротекторном и антиаритмическом эффекте адаптогена.

Кардиопротекторные и антиаритмические эффекты родиолы

Кардиопротекторные свойства экстракта родиолы розовой впервые были обнаружены в 1992 г. в опытах на крысах, у которых вызывали стрессорное повреждение сердца с помощью 6-часового эмоционально-болевого стресса по методу O. Desiderato и соавт. [42]. Результаты этого исследования были опубликованы в 1993 г. [20]. Стрессорные повреждения сердца оценивали по аккумуляции в миокарде радиоактивного ^{99m}Tc-пирофосфата, как было предложено D. G. Miller и S. Mallov [60]. После 6-часового стресса аккумуляция ^{99m}Tc-пирофосфата увеличилась в 4 раза [20]. Предварительное курсовое введение официального экстракта родиолы внутрь в дозе 1 мл/кг (70 мг сухого экстракта на килограмм) в течение 8 дней (последнее введение производили за 24 ч до стресса) приводило к снижению стрессорного накопления ^{99m}Tc-пирофосфата в 2,5 раза [20]. Идентичный эффект оказывал агликон салидрозид — *n*-тирозол (20 мг/кг внутримышечно, в течение 8 дней) [20]. Поскольку салидрозид составляет около 50 % от массы сухого экстракта родиолы [26], то есть основания полагать, что стресс-протекторный эффект экстракта родиолы свя-

зан с присутствием в последнем салидрозид и *n*-тирозола. Мы попытались проследить, как быстро при введении экстракта родиолы формируется резистентность сердца к стрессорным воздействиям. Оказалось, что кардиопротекторный эффект экстракта родиолы проявляется уже через сутки после введения препарата в дозе 1 мл/кг внутрь [11]. Этот защитный эффект достигает максимума при 5-дневном введении экстракта [11]. Дальнейшее введение адаптогена не приводит к усилению или ослаблению устойчивости сердца к стрессу [11].

Принято считать, что стрессорное повреждение сердца связано с избыточной секрецией катехоламинов [22], поэтому были основания полагать, что препараты родиолы будут увеличивать устойчивость сердца к патогенному действию токсических доз адреналина и изопротеренола. Действительно, наши дальнейшие эксперименты полностью подтвердили это предположение. Оказалось, что после 8-дневного курсового введения экстракта родиолы (1 мл/кг внутрь) сердце крыс становится устойчивым к действию токсических дозировок изопротеренола (40 мг/кг подкожно) [10]. У интактных животных изопротеренол вызывает увеличение аккумуляции в миокарде ^{99m}Tc-пирофосфата в 4,5 раза, а у крыс, получавших экстракт родиолы, накопление в сердце названного радиофармпрепарата после инъекции изадрина увеличивалось только в 2,5 раза [10]. После 8-дневного курсового введения экстракта родиолы (1 мл/кг внутрь) сердце крыс становит-

¹ ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск, 634012, ул. Киевская, 111.

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

ся устойчивым к аритмогенному действию токсических доз адреналина [9]. Расчеты показали, что для антиаритмического эффекта официального экстракта родиолы (ФС 42-2163-84) на модели адреналиновых аритмий ED_{50} составляет 0,43 мл/кг, что соответствует 30 мг сухого экстракта на килограмм [15]. Согласно нашим данным, для антиаритмического эффекта *n*-тирозола (внутримышечно 8 дней) на модели адреналиновых аритмий ED_{50} составляет 16 мг/кг [15]. Устойчивость к аритмогенному действию адреналина формировалась только после 5-дневного введения экстракта родиолы, антиаритмический эффект достигал максимума при 8-дневном курсовом введении фитоадаптогена [15]. После курсового введения экстракта родиолы увеличивалась резистентность сердца к аритмогенному действию хлористого кальция [9]. Однако экстракт родиолы не влиял на устойчивость сердца к аритмогенному действию аконитина [15]. На наш взгляд, подобная избирательность антиаритмического действия фитоадаптогена, с одной стороны, кроется в антиадренергических свойствах экстракта родиолы (о чем речь пойдет ниже), а с другой стороны, зависит от механизма аритмогенного действия адреналина, $CaCl_2$ и аконитина. Как известно, аритмогенный эффект катехоламинов связан с избыточным синтезом цАМФ в кардиомиоцитах и Ca^{2+} -перегрузкой клеток сердца [55]. Аритмогенное действие хлористого кальция, по всей видимости, тоже связано с Ca^{2+} -перегрузкой кардиомиоцитов. Аритмогенное влияние на сердце аконитина зависит от ингибирования инактивации потенциалзависимых Na^+ -каналов [6]. Следовательно, экстракт родиолы не влияет на Na^+ -каналы. Антиаритмическое действие родиолы может быть следствием снижения уровня цАМФ в кардиомиоцитах или же результатом нормализации Ca^{2+} -гомеостаза в кардиомиоцитах. В пользу последнего утверждения говорят эксперименты на изолированном перфузируемом сердце крысы [1]. В ходе этих экспериментов было установлено, что курсовое введение экстракта родиолы в дозе 1 мл/кг внутрь в течение 8 суток до холодового стресса ($-10^\circ C$ в течение 4 ч) в значительной мере ослабляет стрессорную контрактуру сердца [1]. Последняя, как известно, является следствием Ca^{2+} -перегрузки кардиомиоцитов [36], поэтому есть основания полагать, что кардиопротекторный эффект экстракта родиолы в условиях моделирования стресса связан с предупреждением Ca^{2+} -перегрузки кардиомиоцитов. С кальциевой перегрузкой связывают нарушения сократимости сердца, аритмии и необратимые повреждения кардиомиоцитов, вызванные ишемией-реперфузией или стрессом [22, 55]. Установлено, что курсовое введение экстракта родиолы предупреждает формирование не только контрактуры, но и появление стресс-индуцированного снижения силы сокращений сердца [1]. Сопоставление этих фактов позволило нам предположить, что курсовое введение названного

адаптогена может увеличивать резистентность сердца к патогенному действию ишемии-реперфузии.

Дальнейшие эксперименты подтвердили это предположение: было установлено, что введение официального экстракта родиолы (3 мл/кг внутрь в течение 8 сут) предупреждает появление контрактуры сердца, вызванной 45-минутной глобальной ишемией и последующей 60-минутной реперфузией [12]. У животных, получавших фитоадаптоген перед изоляцией сердца, по сравнению с контрольной группой, во время реперфузии увеличивалась амплитуда сокращений миокарда и повышался коронарный проток [2, 12]. Помимо улучшения параметров сократимости миокарда отмечалось увеличение резистентности сердца к аритмогенному действию ишемии-реперфузии [2, 18]. После курсового введения экстракта родиолы в 2 раза снижался выброс креатинкиназы в перфузионный раствор, оттекающий от сердца, что свидетельствует об уменьшении некротической гибели кардиомиоцитов в ответ на воздействие 45-минутной тотальной ишемии и последующей 60-минутной реперфузии [2, 18]. Через трое суток после прекращения введения фитоадаптогена кардиопротекторный эффект не только не исчезал, но даже усиливался [2]. Кардиопротекторный эффект экстракта родиолы проявлялся не только *in vitro*, но и *in vivo*. Нами было показано, что курсовое введение крысам экстракта родиолы (16 мг/кг сухого экстракта внутрь в течение 5 суток) перед 45-минутной коронароокклюзией и последующей реперфузией приводило к двукратному ($p < 0,001$) уменьшению соотношения зона некроза/зона риска (зона ишемии) [16]. Одновременно отмечалось уменьшение частоты возникновения окклюзионной желудочковой фибрилляции ($p < 0,05$) [16].

Механизм кардиопротекторного и антиаритмического действия родиолы

В состав экстракта родиолы розовой входит ряд фенольные соединения (салидрозид), флавоноиды (ацетилпродалгин, астрагалин, родионин, родиозин, родиолин и др.), циннамилгликозиды (розин, розавин, розарин), розиридин, розиридол [26]. Согласно данным А. С. Саратикова и Е. А. Краснова, салидрозид составляет около половины массы сухого экстракта [26]. Эти исследователи полагают, что салидрозид и его агликон – *n*-тирозол являются действующим началом экстракта родиолы [26]. Наши эксперименты на модели эмоционально-болевого стресса свидетельствуют, что экстракт родиолы и *n*-тирозол обладают сопоставимой кардиопротекторной активностью [20]. Однако по своей антиаритмической активности *n*-тирозола уступает экстракт родиолы [15]. Казалось бы, результаты наших исследований противоречат подобному утверждению: на модели адреналиновых аритмий ED_{50} *n*-тирозола составляет 16 мг/кг, а для сухого экстракта родиолы $ED_{50} = 30$ мг/кг, но сам антиаритмический эффект тирозола был слабее, чем у экстракта родиолы

[15]. Кроме того, следует отметить, что тирозол, в отличие от экстракта родиолы, вводили внутримышечно. Это должно было способствовать более высокой антиаритмической и кардиопротекторной активности агликона салидрозида по сравнению с экстрактом родиолы, который вводили внутрь с помощью зонда [15]. На практике мы не обнаружили более выраженного защитного эффекта п-тирозола по сравнению с экстрактом золотого корня, антиаритмический эффект агликона был слабее [15]. Кроме того, следует принять во внимание то, что содержание п-тирозола составляет менее 50 % от массы сухого экстракта родиолы [26], поэтому в 30 мг экстракта родиолы ($ED_{50} = 30$ мг/кг) содержится менее 15 мг п-тирозола. Сопоставление этих фактов позволяет нам предполагать, что салидрозид и п-тирозол не являются единственными биологически активными веществами родиолы розовой, которые обладают кардиопротекторной и антиаритмической активностью.

Нами было показано, что кардиопротекторный эффект отмечается через сутки после применения экстракта родиолы и достигает максимума после 5-суточного курсового введения адаптогена [11]. Антиаритмический эффект родиолы отмечается только после 5-суточного введения и достигает максимума при 8-суточном применении [15]. Эти факты позволили нам предположить, что кардиопротекторный и антиаритмический эффект родиолы может быть связан с синтезом белков *de novo*, как это имеет место в случае адаптогенного эффекта элеутерококка и женьшеня [4, 5]. Известно, что кардиопротекторный эффект *ischemic preconditioning* (повышение устойчивости сердца к длительной ишемии путем воздействия на сердце кратковременной 3–5-минутной ишемии) и адаптации организма к гипоксии и стрессу во многом зависит от синтеза белков теплового шока (HSP, heat shock proteins) [23, 49, 53, 62]. Опираясь на эти данные, мы предположили, что кардиопротекторный и антиаритмический эффект родиолы может быть следствием синтеза HSP-белков *de novo*. Поскольку кардиопротекторный эффект экстракта родиолы достигает максимума на 5-е сутки от начала курсового введения родиолы [11], то логично было ожидать, что и белки теплового шока появятся в миокарде через 5 сут адаптации. Однако белки HSP-70 нам не удалось обнаружить в сердечной мышце ни на 5-е сутки, ни на 8-е сутки адаптации, когда отмечается максимальная устойчивость сердца к аритмогенному действию адреналина [11, 15]. Вместе с тем толерантность сердца к патогенному действию ишемии-реперфузии достигала максимума через 96 ч после прекращения 8-суточного введения фитоадаптогена [2]. Этот факт позволяет заключить, что белки HSP-70, по всей видимости, не играют существенной роли в механизме кардиопротекторного и антиаритмического действия экстракта родиолы. Вместе с тем нельзя исключить возможность того, что защитное действие экстракта родиолы связано с уси-

лением биосинтеза белков HSP-27, которые также обеспечивают толерантность сердца к действию ишемии и реперфузии [53], или синтезом других белков, обеспечивающих устойчивость сердца к ишемии-реперфузии.

Известно, что в механизме формирования вышеупомянутого феномена *ischemic preconditioning* важную роль играют эндогенные опиоидные пептиды [44]. Введение подопытным животным экзогенных опиоидов увеличивает устойчивость сердца к действию ишемии-реперфузии [7, 25, 45, 46, 59]. Логично было предположить, что кардиопротекторный эффект экстракта родиолы мог быть следствием усиления синтеза опиоидных пептидов. Действительно, еще в 1986 г. мы обнаружили, что курсовое введение экстракта родиолы (1 мл/кг внутрь в течение 5 сут) приводит к 4-кратному увеличению в крови крыс β -эндорфина, который является агонистом μ -, δ - и κ -опиоидных рецепторов (ОР). Результаты этой работы были опубликованы в 1987 г. [8]. Позднее было установлено, что после 8-дневного введения родиолы в ткани миокарда в 2 раза увеличивается содержание другого опиоидного пептида — лей-энкефалина (агонист μ - и δ -ОР) [10]. В то же время экстракт родиолы не влияет на содержание в крови и тканях мет-энкефалина [10]. Опираясь на эти факты, мы предположили, что кардиопротекторный, антиаритмический, инотропный эффект названного фитоадаптогена мог быть следствием увеличения в крови и тканях содержания опиоидных пептидов. Однако дальнейшие эксперименты только отчасти подтвердили выдвинутое предположение. Нами было показано, что внутривенное введение крысам, получавшим экстракт родиолы, налоксона в дозе, достаточной для блокады μ -ОР (0,2 мг/кг), не влияет на антиаритмический эффект фитоадаптогена на модели адреналиновых аритмий [14]. Селективный антагонист δ -ОР ICI 174,864 (2,5 мг/кг) также не влиял на антиаритмический эффект родиолы [14]. Применение налоксона в дозе 2 мг/кг, что достаточно для блокады всех типов ОР, приводило к достоверному ослаблению антиаритмического эффекта экстракта родиолы, но не устраняло антиаритмический эффект адаптогена на модели адреналиновых аритмий полностью [14]. На этой же модели селективный блокатор κ -ОР нор-биалторфимин (10 мг/кг) полностью устранял антиаритмический эффект родиолы [13]. Следовательно, антиаритмический эффект экстракта родиолы является результатом стимуляции κ -рецепторов эндогенными опиоидными пептидами. Налоксон (2 мг/кг) устранял кардиопротекторный эффект родиолы на модели изадринового повреждения сердца [16]. Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют, что опиоидные рецепторы и опиоидные пептиды участвуют в реализации кардиопротекторного и антиаритмического действия экстракта родиолы. Вместе с тем некоторые вопросы, связанные с участием опио-

идных рецепторов в механизме антиаритмического действия экстракта родиолы оставались без ответа. Так, например, было не ясно, где в организме локализуются ОР, обеспечивающие антиаритмическое действие фитоадаптогена. Поскольку использованные нами антагонисты проникают через гематоэнцефалический барьер, эти опиоидные рецепторы могут находиться, как в головном мозге, так и в любом периферическом органе, включая сердце. Эксперименты с интрацеребровентрикулярным введением налоксона перед инъекцией адреналина показали, что блокада опиоидных рецепторов, локализованных в головном мозге, приводит к полному устранению антиаритмического эффекта родиолы [17]. В экспериментах на изолированном сердце крыс, получавших экстракт родиолы, нами было показано, что предварительное внутривенное введение налоксона (0,5 мг/кг за 15 мин до изоляции сердца) полностью устраняет антиаритмический эффект адаптогена в отношении реперфузионных аритмий [18]. Селективная блокада δ -ОР не влияла на фитоадаптоген-индуцированную устойчивость изолированного сердца к аритмогенному действию ишемии-реперфузии [18]. Суммируя вышеприведенные данные, можно прийти к заключению, что устойчивость сердца к аритмогенному действию адреналина у крыс, получавших экстракт родиолы, связана с активацией центральных κ -опиоидных рецепторов. Антиаритмический эффект родиолы на модели ишемии-реперфузии связан с активацией кардиальных ОР. Субтип кардиальных рецепторов, обеспечивающих резистентность сердца к аритмогенному действию ишемии-реперфузии неизвестен, но с уверенностью можно говорить, что это не δ -ОР. Как мы уже отмечали выше, курсовое введение крысам экстракта родиолы предупреждает возникновение реперфузионной сократительной дисфункции изолированного сердца [12]. Внутривенное введение этим животным налоксона (0,5 мг/кг за 15 мин до изоляции сердца) полностью устраняет положительный инотропный эффект экстракта родиолы [12]. Следовательно, эндогенные опиоидные пептиды, синтез которых усиливается под действием родиолы, предупреждают реперфузионное нарушение сократимости миокарда. Известно, что опиоиды оказывают выраженные кардиопротекторный эффект на модели ишемии-реперфузии сердца, как *in vivo*, так и *in vitro* [7, 25, 45, 46], поэтому мы ожидали, что эти же биологически активные вещества обеспечивают кардиопротекторный эффект экстракта родиолы на модели тотальной ишемии-реперфузии изолированного сердца. Однако выполненные нами эксперименты показали, что внутривенное введение адаптированным крысам налоксона (0,5 мг/кг) или селективного блокатора δ -рецепторов ICI 174,864 (2,5 мг/кг) не устраняет кардиопротекторное действие экстракта родиолы [18]. Следовательно, эндогенные опиоиды не участвуют в реализации кардиопротектор-

ного эффекта родиолы *in vitro*. Вместе с тем нельзя исключить возможность того, что на уровне целого организма кардиопротекторное действие экстракта родиолы связано с активацией опиоидных рецепторов.

Эксперименты с интрацеребровентрикулярным введением налоксона [17], свидетельствуют, что антиаритмический эффект родиолы на модели адреналин-индуцированных аритмий связан с активацией центральных опиоидных рецепторов. В этом случае уместно предположить, что вегетативная нервная система также участвует в реализации антиаритмического эффекта родиолы. Принято считать, что активация парасимпатического звена вегетативной нервной системы обеспечивает повышение устойчивости сердца к аритмогенному действию ишемии-реперфузии [41, 52, 70]. Активация симпатoadреналовой системы, напротив, усугубляет нарушения сердечного ритма, вызванные ишемией реперфузией [69, 70]. Опираясь на эти данные, мы предполагали, что антиаритмический эффект родиолы на модели адреналин-индуцированных аритмий связан с усилением парасимпатического или ослаблением симпатического влияния на сердце. Действительно, “химическая денервация” миокарда с помощью гексаметония (10 мг/кг) полностью устраняла антиаритмический эффект родиолы [19], что укладывалось в нашу рабочую гипотезу о ключевой роли вегетативной нервной системы в механизме антиаритмического действия экстракта родиолы. Однако выяснилось, что блокада м-холинорецепторов атропином (1 мг/кг) или метилатропином (0,5 мг/кг) не влияет на антиаритмический эффект экстракта родиолы [19]. Следовательно, антиаритмический эффект экстракта родиолы не связан с усилением парасимпатического влияния на сердце [19]. Истощение запасов эндогенных катехоламинов с помощью внутрибрюшинного введения резерпина (5 мг/кг за 24 ч до эксперимента) полностью устраняла антиаритмический эффект фитоадаптогена на модели адреналин-индуцированных аритмий [19]. Следовательно, антиаритмический эффект экстракта родиолы связан с мобилизацией эндогенных катехоламинов. Этот вывод, казалось бы, противоречит общепринятой точке зрения о том, что усиление адренергического влияния на сердце способствует возникновению аритмий. Однако это точка зрения базируется на экспериментах, выполненных на модели коронароокклюзии и реперфузии [69, 70], а не на модели адреналиновых аритмий, которую мы использовали в своих экспериментах. Возможно, что умеренная стимуляция адренорецепторов, вызванная курсовым введением родиолы, может способствовать повышению резистентности сердца к действию токсических доз адреналина. Кроме того, есть литературные данные о том, что стимуляция α -адренорецепторов в период, предшествующий ишемии, способствует повышению устойчивости сердца к аритмогенному действию ишемии [67]. Можно предположить, что антиаритмический эффект родиолы также

является следствием активации α -адренорецепторов. Однако подобная рабочая гипотеза, безусловно, нуждается в экспериментальной проверке.

Обсуждая механизм кардиопротекторного действия экстракта родиолы, нельзя не упомянуть о работе китайских исследователей, которые обнаружили, что введение в желудочно-кишечный тракт собак экстракта родиолы способствует снижению частоты сердечных сокращений и уменьшению артериального давления [75]. Очевидно, подобные эффекты способствуют уменьшению постнагрузки на сердце. Конечным результатом подобной цепочки событий является снижение потребления миокардом кислорода [75]. К сожалению, китайские исследователи не выяснили, что лежит в основе обнаруженных эффектов родиолы. Вполне возможно, что подобное снижение потребности миокарда в кислороде способствует повышению устойчивости миокарда к ишемии, что отмечалось нами в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [12, 16].

Принято считать, что стресс-индуцированное повреждение сердца связано с избыточным адренергическим влиянием на миокард [22]. Общеизвестно, что активация симпатoadреналовой системы увеличивает потребности миокарда в кислороде. При коронароокклюзии, когда доставка кислорода к кардиомиоцитам ограничена, подобный эффект усугубляет гипоксию кардиомиоцитов и способствует расширению зоны некроза [27]. Поэтому любые воздействия, которые ограничивают адренергическое влияние на сердце, повышают резистентность сердца к стрессорным воздействиям и способствуют уменьшению отношения зона некроза/зона риска [22, 66]. Вместе с тем в последние годы появилось ряд публикаций [31, 33, 40, 57, 67], которые позволяют по-новому взглянуть на роль симпатoadреналовой системы в регуляции устойчивости сердца к действию ишемии-реперфузии. Установлено, что, если активация адренорецепторов происходит не во время ишемии, а перед ишемией, то миокард становится устойчивым к действию коронароокклюзии [31, 33, 40, 57, 67]. Согласно нашим косвенным данным, курсовое ведение родиолы способствует усилению адренергического влияния на сердце [19]. Однако если бы подобное усиление симпатoadреналовой активности продолжалось бы в условиях стресса или ишемии, то экстракт родиолы должен был бы усиливать стрессорные и ишемические повреждения сердца. На практике мы наблюдали прямо противоположный эффект — повышение толерантности сердца к стрессу и коронаро-окклюзии-реперфузии. Разобраться в подобном противоречии помогли эксперименты с определением уровня цАМФ в миокарде стрессированных крыс [20, 21]. Общеизвестно, что цАМФ является внутриклеточным мессенджером, который опосредует действие β -адреномиметиков на клетку, поэтому увеличение или снижение уровня цАМФ в тканях позволяет оценивать степень адренергического воздействия на тот либо иной орган. Выяснилось, что 6-часовой эмо-

ционально-болевого стресс приводит к двукратному увеличению уровня цАМФ в сердечной мышце, а содержание цГМФ, напротив, снижается в 1,5 раза [20, 21]. Известно, что цГМФ является функциональным антагонистом цАМФ [48], поэтому снижение уровня цГМФ способствует усилению адренергического влияния на сердце у стрессированных крыс. Курсовое введение экстракта родиолы (1 мл/кг внутрь 8 дней, последнее введение за 24 ч до эксперимента) не влияет на уровень циклических нуклеотидов в миокарде интактных крыс [20, 21]. Однако у животных, получавших фитоадаптоген, стресс не вызывал снижения уровня цГМФ в миокарде, а уровень цАМФ увеличивался только на 40 % по сравнению с интактными животными [20, 21]. Стресс сопровождался уменьшением уровня катехоламинов в надпочечниках и ткани сердца, что свидетельствует о выбросе эндогенных катехоламинов из хромоаффинных клеток надпочечников и адренергических терминалей в сердце [21]. Курсовое введение экстракта родиолы не влияет на содержание катехоламинов в надпочечниках и миокарде интактных крыс, но препятствует истощению запасов эндогенных катехоламинов у стрессированных крыс [21]. Сопоставление полученных данных позволяет утверждать, что фитоадаптоген ограничивает адренергическое влияние на сердце стрессированных животных. В основе подобного антиадренергического эффекта фитоадаптогена лежит способность родиолы ингибировать выброс катехоламинов из мозгового вещества надпочечников и адренергических терминалей в миокарде. Труднее объяснить способность препарата блокировать стрессорное снижение уровня цГМФ, который, как мы уже говорили, является функциональным антагонистом цАМФ. Известно, что уровень цГМФ в кардиомиоцитах зависит от активности NO-зависимой цитозольной гуанилатциклазы и гуанилатциклазы, являющейся рецептором предсердного натрийуретического пептида [43]. Возможно, что экстракт родиолы увеличивает активность индуцибельной NO-синтазы или усиливает секрецию натрийуретического пептида. Последний эффект представляется нам наиболее вероятным. В пользу подобной гипотезы говорят следующие данные: во-первых, родиола увеличивает содержание в крови тканях эндогенных опиоидных пептидов [8, 10]; во-вторых, экзогенные опиоидные пептиды увеличивают уровень натрийуретического пептида в плазме крови подопытных животных [10]. Вместе с тем установлено, что водный экстракт *Rhodiola sachalinensis* может стимулировать в фетальных гепатоцитах экспрессию NO-синтазы [64]. Следовательно, нельзя исключить возможность того, что *Rhodiola roseae* также усиливает экспрессию NO-синтазы. Как мы уже отмечали выше, экстракт родиолы оказывает кардиопротекторный эффект не только при стрессе, но и при моделировании изадринного некроза сердца. Этот факт свидетельствует о том, что родиола ограничивает избыточ-

ное адренергическое влияние на сердце не только на пресинаптическом, но и на постсинаптическом уровне. Механизм антиадренергического действия экстракта родиолы остается неизвестным.

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует, что кардиопротекторный эффект экстракта родиолы в условиях стресса связан с уменьшением уровня цАМФ в кардиомиоцитах стрессированных крыс и с увеличением содержания в миокарде цГМФ. К сожалению, мы не располагаем данными о том, как влияет курсовое введение экстракта родиолы на уровень циклических нуклеотидов в миокарде в условиях ишемии-реперфузии. Однако уместно предположить, что родиола снижает отношение цАМФ/цГМФ в миокарде крыс в условиях коронароокклюзии-реперфузии, поскольку экспериментальный инфаркт миокарда также является стрессом. В этом случае антиадренергическое действие родиолы может способствовать усилению толерантности сердца к действию ишемии-реперфузии.

О возможности применения препаратов родиолы в кардиологии с лечебной целью

Выше речь шла о профилактическом применении препаратов родиолы. В 1999 г. мы получили данные о том, что фитоадаптоген способен не только предупреждать возникновение нарушений сердечного ритма, но и устранять уже сформировавшуюся электрическую нестабильность сердца. Так, было установлено, что экспериментальный постинфарктный кардиосклероз приводит к двукратному снижению порога желудочковой фибрилляции у крыс [16]. Курсовое введение экстракта родиолы (1 мл/кг внутрь в течение 8 суток) обеспечивает увеличение порога желудочковой фибрилляции практически до нормы [16]. Данный факт свидетельствует о том, что препараты *Rhodiola roseae* могут быть использованы не только с профилактической, но и лечебной целью.

У человека достаточно часто инфаркт миокарда сопровождается формированием не только рубца (постинфарктный кардиосклероз), но и возникновением постинфарктного ремоделирования сердца. Постинфарктным ремоделированием называют гипертрофию миокарда и дилатацию желудочков сердца, которые развиваются в отдаленные сроки после инфаркта миокарда и, что особенно важно — ремоделирование ведет к развитию сердечной недостаточности и электрической нестабильности. Последняя является главной причиной фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти пациентов, перенесших инфаркт миокарда [28, 30, 34, 37, 65]. Полагают, что постинфарктное ремоделирование сердца является следствием, по меньшей мере, двух причин: (1) низкая пролиферативная активность и апоптоз кардиомиоцитов в перинфарктной зоне; (2) низкая скорость неоваскулогенеза в зоне инфаркта [28, 29, 32, 37]. Установлено, что пролиферацию кардиомиоцитов и неоваскулогенез в зоне инфаркта можно усилить с помощью факторов роста,

стимулирующих миграцию стволовых клеток из костного мозга в зону ишемии [35, 38, 39, 63]. К подобным факторам роста относятся, прежде всего, эритропоэтин и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) [35, 38, 39, 50, 63]. В неоваскулогенезе ключевую роль играет VEGF (vascular endothelial growth factor) и ангиопоэтин-2 (angiopoietin-2) [47, 58, 71, 72]. Наиболее хорошо изучен механизм действия VEGF. Установлено, что этот фактор стимулирует все стадии образования новых кровеносных сосудов — от инициации ангиогенеза до завершения формирования капилляров и артериол [58, 72]. Ангиопоэтин-2, напротив, ограничивает ангиогенез в отсутствие факторов роста [58]. Основным в механизме действия VEGF является усиление пролиферации и миграции эндотелиальных клеток [58, 72]. Ангиопоэтин-2 и VEGF действуют на эндотелиоциты через соответствующие рецепторы, находящиеся на клеточной мембране [47, 58, 71, 72]. Для VEGF идентифицировано три рецептора: (1) VEGFR-1 (fms-like tyrosine kinase 1, Flt-1), (2) VEGFR-2 (kinase-insert domain receptor, KDR), (3) (fms-like tyrosine kinase 4, Flt-4) [47, 71]. Названные рецепторы являются рецепторными тирозинкиназами, экстрацеллюлярный домен рецептора связывает VEGF, а интрацеллюлярный участок рецептора фосфорилирует тирозин в соответствующих белках, что ведет к усилению пролиферации и миграции эндотелиоцитов [47, 71].

Могут ли препараты родиолы повлиять на процесс постинфарктного ремоделирования? Мы не располагаем прямым доказательством того, что экстракт родиолы может усилить регенерацию и неоваскулогенез инфарктированного миокарда. Однако косвенные данные говорят в пользу того, что названный фитоадаптоген может влиять на регенерацию инфарктированного сердца. В этой связи следует упомянуть о работе группы исследователей из Хунаньского университета (Китай) [54]. Они выполняли эксперименты на крысах, получивших экстракт родиолы в течение 6 недель после коронароокклюзии [54]. Через 6 недель после перевязки коронарной артерии в краевой зоне инфаркта иммуногистохимическими методами определяли экспрессию Flt-1, KDR и Tie-2 (рецептор ангиопоэтина) [54]. Выяснилось, что родиола усиливает экспрессию Flt-1 и Tie-2 по сравнению с группой контроля (инфаркт миокарда без препаратов) [54]. Этот факт позволил авторам сделать вывод о том, что фитоадаптоген усиливает неангиогенез в инфарктированном миокарде [54]. К сожалению, авторы не представили прямых доказательств своей гипотезы. В экспериментах выполненных на хориоаллантоисной оболочке эмбрионов цыпленка было показано, что экстракт *Rhodiola sacrae* стимулирует неангиогенез и превосходит в этом отношении все остальные испытанные экстракты [73]. К сожалению, хориоаллантоис является объектом весьма далеким от сердца млекопитающих, поэтому вопрос о том, стимулируют ли препараты родиолы неоваскуло-

генез в ишемизированном сердце, еще ждет своего исследователя.

Выше мы уже упоминали о том, что в постинфарктном ремоделировании сердца важную роль играет апоптоз (программируемая смерть кардиомиоцитов) [28, 37]. Установлено, что салидрозид и другие препараты родиолы могут ингибировать апоптоз [51, 61, 76], в том числе апоптоз, вызванный гипоксией-реоксигенацией [76]. К сожалению, эти данные получены в экспериментах на макрофагах и культуре нейрональных клеток, а не в опытах с кардиомиоцитами [51, 61, 76], поэтому рабочая гипотеза о способности препаратов родиолы подавлять апоптоз клеток сердца нуждается в экспериментальной проверке. Кроме того, есть данные о том, что препараты родиолы розовой способны индуцировать апоптоз раковых клеток [56], а антиапоптотической активностью обладает салидрозид и препараты, полученные из *Rhodiola sacrae*, *Rhodiola sachalinensis*, *Rhodiola imbricate* [51, 61, 76]. Следовательно, вопрос о том, могут ли препараты родиолы розовой ингибировать программируемую гибель кардиомиоцитов, нуждается в экспериментальной проверке. Исследование влияния экстракта родиолы розовой (0,5 мл/кг ежедневно 14 дней до гепатэктомии) на процесс регенерации печени крыс и мышечей после частичной гепатэктомии показало, что фитоадаптоген увеличивает митотический индекс на 84 % [24]. Этот факт позволяет предполагать, что родиола может усиливать процесс регенерации инфарктированного миокарда. Однако это предположение, как и другие наши гипотезы, требует экспериментальной проверки.

Подводя итог вышесказанному, еще раз отметим, что экстракт родиолы устраняет электрическую нестабильность сердца при постинфарктном кардиосклерозе. Этот факт позволяет надеяться, что препараты родиолы могут найти свое применение в клинической практике в качестве средства профилактики внезапной сердечной смерти у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Безусловно, что речь о подобном применении экстракта родиолы может идти только после соответствующих клинических испытаний препарата. Наша рабочая гипотеза о том, что родиола может усиливать регенерацию и неоваскулогенез инфарктированного миокарда, требует экспериментального подтверждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные выше данные свидетельствуют, что применение родиолы розовой с профилактической целью повышает устойчивость сердца к стрессу, токсическим дозам изадрина, адреналина, защищает сердце от патогенного действия ишемии-реперфузии. Однако о возможности применения препаратов родиолы розовой с лечебной целью при моделировании сердечно-сосудистой патологии почти ничего не известно, установлено только, что экстракт родиолы может увеличивать порог желудочковой фибрилляции у крыс с

постинфарктным кардиосклерозом. Анализ литературных данных свидетельствует, что препараты родиолы розовой могут оказывать положительный эффект на постинфарктное ремоделирование сердца. Однако этот вопрос нуждается в экспериментальной проверке. Говоря о возможности применения экстракта родиолы розовой в кардиологии, следует отметить, что нам практически ничего неизвестно о том, как влияет родиола на течение атеросклероза. Единственное исследование в данном направлении было предпринято Д. А. Грациановым и В. Б. Прикс в 1968 г. [3]. Эти исследователи установили, что экстракт родиолы (1 мл/кг) и родозин (смесь гликозидов родиолы), добавляемые в пищу кроликам вместе с холестерином в течение 4 мес, не влияли на развитие экспериментального атеросклероза [3]. К сожалению, с 1968 г. никто не пытался подтвердить или опровергнуть результаты исследований Д. А. Грацианова и В. Б. Прикс. Клинические данные о влиянии экстракта родиолы на липидный спектр у пациентов с атеросклерозом отсутствуют, поэтому вопрос о влиянии препаратов родиолы на атерогенез остается открытым. Не проводились серьезные клинические исследования, направленные на изучение вопроса о том, как влияет экстракт родиолы на течение гипертонической болезни сердца. Литературные данные о влиянии экстракта родиолы на артериальное давление у пациентов с гипертонической болезнью сердца носят достаточно противоречивый характер [26]. Между тем вопрос о влиянии экстракта родиолы на течение атеросклероза и гипертонической болезни имеет важное значение, если говорить о широком практическом применении этого препарата в кардиологии.

Обсуждая механизм кардиопротекторного и антиаритмического действия экстракта родиолы, следует отметить, что с уверенностью можно говорить только о том, что эти эффекты связаны с увеличением уровня эндогенных опиоидных пептидов и адреномодулирующим действием фитоадаптогена. В действии экстракта родиолы на сердце просматривается определенное сходство с так называемым “вторым окном” *ischemic preconditioning*, которое зависит от синтеза белков *de novo*, активации циклооксигеназы-2 и АТФ-чувствительных K^+ -каналов (K^+ _{АТФ}-каналов), усиления продукции оксида азота и генерации активных форм кислорода [68, 74]. Имеют ли место все эти эффекты в случае курсового применения экстракта родиолы — неизвестно. В дальнейших исследованиях необходимо выяснить, связан ли защитный эффект родиолы розовой с синтезом белков, активацией циклооксигеназы-2 и K^+ _{АТФ}-каналов, с усилением продукции NO и свободных радикалов. Возможно, что в случае родиолы мы имеем дело с новым неизученным кардиопротекторным феноменом, поскольку в отличие от “второго окна” *ischemic preconditioning*, кардиопротекторный эффект родиолы формируется не за одни сутки, а за несколько дней. Отмечается определенное сходство

между кардиопротекторным эффектом родиолы и кардиопротекторным эффектом адаптации к гипобарической гипоксии. Однако в случае применения родиолы розовой кардиопротекторный эффект формируется всего за 5 дней, а при адаптации для кардиопротекторного эффекта требуется 45 суток.

ЛИТЕРАТУРА

- С. А. Афанасьев, Е. Д. Алексеева, И. Б. Барадамова, и др., *Бюл. эксперим. биол.*, **116**(11), 480 – 483 (1993).
- С. А. Афанасьев, А. В. Крылатов, Т. В. Ласукова, Ю. Б. Лишманов, *Биохимия*, **61**(10), 1779 – 1784 (1996).
- Д. А. Грацианов, В. Б. Прикс, *Стимуляторы центральной нервной системы*, Томск, **2**, 177 – 180 (1968).
- И. В. Дардымов, *Женьшень, элеутерококк (К механизму биологического действия)*, Наука, Москва (1976).
- И. В. Дардымов, Э. И. Хасина, *Элеутерококк: Тайны “панацеи”*, Наука, СПб., (1993).
- М. Лаздунский, Дж. Ф. Рено, *Физиология и патофизиология сердца*, Н. Сперелакиса (ред.). Пер. с англ. В. В. Нестеренко, Л. В. Розенштраух (ред.), Медицина, Москва, 593 – 617 (1990).
- Т. В. Ласукова, Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, А. А. Платонов, *Кардиология*, **43**(11): 38 – 39 (2003).
- Ю. Б. Лишманов, Ж. В. Трифонова, А. Н. Цибин, и др., *Бюл. эксперим. биол.*, **103**(4), 422 – 424 (1987).
- Ю. Б. Лишманов, Л. В. Маслова, Л. Н. Маслов, Е. Н. Даньшина, *Бюл. эксперим. биол.*, **116**(8), 175 – 176 (1993).
- Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, *Опиоидные нейропептиды, стресс и адаптационная защита сердца*, Изд-во Том. ун-та, Томск (1994).
- Ю. Б. Лишманов, А. В. Крылатов, Л. Н. Маслов, и др., *Бюл. эксперим. биол.*, **121**(3), 256 – 258 (1996).
- Ю. Б. Лишманов, А. В. Наумова, С. А. Афанасьев, Л. Н. Маслов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **60**(3), 34 – 36 (1997).
- Ю. Б. Лишманов, Л. А. Маймескулова, Е. В. Ускина, Л. Н. Маслов, *Бюл. эксперим. биол.*, **127**(2), 167 – 170 (1999).
- Л. А. Маймескулова, Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, Е. А. Краснов, *Экспер. и клин. фармакол.* **60**(1), 38 – 39 (1997).
- Л. А. Маймескулова, Л. Н. Маслов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **61**(2), 37 – 40 (1998).
- Л. А. Маймескулова, *Progress in Biomedical Res.*, **4**(Suppl. A), 12 (1999).
- Л. А. Маймескулова, Л. Н. Маслов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **63**(4), 29 – 31 (2000).
- Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, А. В. Наумова, Т. В. Ласукова, *Бюл. эксперим. биол.*, **123**(8), 151 – 153 (1997).
- Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, Л. А. Маймескулова, Е. А. Краснов, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **125**(4), 424 – 425 (1998).
- Л. В. Маслова, Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, *Бюл. эксперим. биол.*, **115**(3), 269 – 271 (1993).
- Л. В. Маслова, Б. Ю. Кондратьев, Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **57**(6), 61 – 63 (1994).
- Ф. З. Меерсон, *Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца*, Медицина, Москва (1984).
- Ф. З. Меерсон, И. Ю. Малышев, *Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца*, Наука, Москва (1993).
- В. А. Нетеса, Ю. А. Вставская, *Проблемы освоения лекарственных ресурсов Сибири и Дальнего Востока*, Тез. докл. Всесоюз. конф., Новосибирск, 211 (1983).
- А. А. Платонов, Т. В. Ласукова, Л. Н. Маслов, и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **47**(6), 26 – 29 (2004).
- А. С. Саратиков, Е. А. Краснов, *Родиола розовая (золотой корень)*, 4-е изд., перераб. и доп. Изд-во Том. ун-та, Томск (2004).
- А. С. Сыркин, *Инфаркт миокарда. Медицинское информационное агентство*, Москва (2003).
- A. Abbate, G. G. Biondi-Zoccai, R. Bussani, et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, **41**(5), 753 – 760 (2003).
- P. Anversa, W. Cheng, Y. Liu, et al., *Basic Res. Cardiol.*, **93**(Suppl. 3): 8 – 12 (1998).
- A. A. Aroundas, R. Wu, G. Juang, et al., *Pharmacol Ther.*, **92**(2 – 3), 213 – 230 (2001).
- G. K. Asimakis, K. Inners-McBridege, V. R. Conti, and C.-J. Yang, *Cardiovasc. Res.*, **28**(11), 1726 – 1734 (1994).
- T. Backlund, E. Palojoki, A. Saraste, et al., *Diabetologia*, **47**(2), 325 – 330 (2004).
- Z. Bankwala, S. L. Hale, and R. A. Kloner, *Circulation*, **90**, 1023 – 1028 (1994).
- J. J. Bax, A. F. L. Schinkel, E. Boersma, et al., *Circulation*, **110**, II-18-II-22 (2004).
- M. A. Bogoyevitch, *Cardiovasc. Res.* **63**(2), 208 – 216 (2004).
- O. L. Bricknell, P. S. Daries, and L. H. Opie, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **13**, 941 – 945 (1981).
- R. Bussani, A. Abbate, G. G. Biondi-Zoccai, et al., *J. Clin. Pathol.*, **56**, 1 – 6 (2003).
- Z. Cai and G. L. Semenza, *Circulation*, **109**, 2050 – 2053 (2004).
- L. Calvillo, R. Latini, J. Kajstura, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**(8), 4802 – 4806 (2003).
- J. C. Cleveland, D. R. Meldrum, R. T. Rowland, et al., *Am. J. Physiol.*, **273**(2 Pt 2), H902 – H908 (1997).
- G. M. De Ferrari, E. Vanoli, P. Curcuruto, et al., *Am. Heart J.*, **124**(6), 883 – 890 (1992).
- O. Desiderato, J. McKinnon, and H. Hisson, *J. Comp. Physiol.*, **87**, 208 – 211 (1974).
- D. C. Foster, B. J. Wedel, S. W. Robinson, and D. L. Garbers, *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, **135**, 1 – 39 (1999).
- R. M. Fryer, A. K. Hsu, J. T. Eells, et al., *Circ. Res.*, **84**(7), 846 – 851 (1999).
- R. M. Fryer, Y. Wang, A. K. Hsu, and G. J. Gross, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **280**, H1346 – H1353 (2001b).
- R. M. Fryer, Y. Wang, A. K. Hsu, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **299**(2), 477 – 482 (2001a).
- G. Fuh, K. C. Garcia, and A. M. de Vos, *J. Biol. Chem.*, **275**(35), 26690 – 26695 (2000).
- N. D. Goldberg and M. K. Haddox, *Annual Review in Biochemistry. Annual Reviews inc., Palo Alto*, **46**, 823 – 896 (1977).
- C. R. Hampton, A. Shimamoto, C. L. Rothnie, et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **285**(2), H866 – H874 (2003).
- M. Harada, Y. Qin, H. Takano, et al., *Nature Med.*, **11**(3): 305 – 311 (2005).
- Kanupriya, D. Prasad, M. Sai Ram, et al., *Mol. Cell. Biochem.*, **275**(1 – 2), 1 – 6 (2005).
- B. S. Kolman, R. L. Verrier, and B. Lown, *Circulation*, **52**, 578 – 585 (1975).
- D. S. Latchman, *Prog. Mol. Subcell. Biol.*, **28**, 253 – 265 (2002).
- J. Li, W. H. Fan, and H. Ao, *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, **25**(5), 445 – 448 (2005).
- W. F. Lubbe, T. Podzuweit, and L. H. Opie, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **19**(7), 1622 – 1633 (1992).

56. A. Majewska, G. Hoser, M. Furmanowa, et al., *J. Ethnopharmacol.*, **103**(1), 43 – 52 (2006).
57. E. Marais, S. Genade, H. Strijdom, et al., *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **33**(12), 2157 – 2177 (2001).
58. J. E. Markkanen, T. T. Rissanen, A. Kivela, and S. Yla-Herttuala, *Cardiovasc. Res.*, **65**, 656 – 664 (2005).
59. L. N. Maslov and Yu. B. Lishmanov, *Int. J. Cardiol.*, **40**(2), 89 – 94 (1993).
60. D. G. Miller and S. Mallov, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **7**, 139 – 145 (1977).
61. I. Mook-Jung, H. Kim, W. Fan, et al., *Biol. Pharm. Bull.*, **25**(8), 1101 – 1104 (2002).
62. S. Okubo, N. L. Bernardo, G. T. Elliott, et al., *Am. J. Physiol.*, **279**, H2269 – H2276 (2000).
63. D. Orlic, J. Kajstura, S. Chimenti, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**(18), 10344 – 10349 (2001).
64. H. O. Pae, W. G. Seo, G. S. Oh, et al., *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, **23**(1), 25 – 33 (2001).
65. M. A. Pfeffer and E. Braunwald, *Circulation*, **81**, 1161 – 1172 (1990).
66. M. M. Rasmussen, K. A. Reimer, R. A. Kloner, and R. B. Jennings, *Circulation*, **56**(5), 794 – 798 (1977).
67. T. Ravingerova, D. Pancza, A. Ziegelhoffer, and J. Styk, *Physiol. Res.*, **51**(2) 109 – 119 (2002).
68. R. Schulz, M. V. Cohen, M. Behrends, et al., *Cardiovasc. Res.*, **52**(2), 181 – 198 (2001).
69. P. J. Schwartz and H. L. Stone, *Circulation*, **62**, 1256 – 1265 (1980).
70. P. J. Schwartz, S. G. Priori, E. Vanoli, and A. Zaza, *Antiarrhythmic Drugs. Mechanisms of Antiarrhythmic and Proarrhythmic Actions*, G. Breithardt, M. Borggrefe, A. J. Camm, M. Shenasa (Eds.) Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 240 – 250 (1995).
71. T. Tammela, B. Enholm, K. Alitalo, and K. Paavonen, *Cardiovasc. Res.*, **65**(3), 550 – 563 (2005).
72. J. Waltenberger, *Cardiovasc. Res.* **65**(3), 574 – 580 (2005).
73. S. Wang, Z. Zheng, Y. Weng, et al., *Life Sci.*, **74**(20), 2467 – 2478 (2004).
74. D. M. Yellon and J. M. Downey, *Physiol. Rev.*, **83**, 1113 – 1151 (2003).
75. Z. Zhang, J. Liu, X. Shang, et al., *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, **23**(2), 104 – 106 (1998).
76. W. S. Zhang, L. Q. Zhu, F. L. Niu, et al., *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, **29**(5), 459 – 462 (2004).

Поступила 14.09.06

CARDIOPROTECTIVE AND ANTIARRHYTHMIC PROPERTIES OF *RHODIOLAE ROSEAE*

L. N. Maslov^{1,2} and Yu. B. Lishmanov¹

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

² Tomsk State Pedagogical University, Komsomol'skii prospect 75, Tomsk, 634041, Russia
e-mail: Maslov@cardio.tsu.ru

It is established that the chronic administration of *Rhodiola rosea* extract (RRE) in a single daily dose of 1 ml/kg (p.o.) during 8 days increased the resistance of myocardium with respect to the cardiotoxic action of isoproterenol and the arrhythmogenic action of epinephrine in rats. Pretreatment with RRE prevented the stressor cardiac damages, as measured by ^{99m}Tc-pyrophosphate accumulation in the heart. The cardioprotective action of RRE was maximum after 5-day administration. The antiarrhythmic effect of the adaptogen was maximum after 8-day administration. It was found that *p*-tyrosol also exhibited antiarrhythmic and cardioprotective properties. Pretreatment with RRE decreased the infarction size/risk area ratio during the coronary artery occlusion and reperfusion *in vivo*. The chronic administration of RRE increased the tolerance of the isolated perfused rat heart to the pathogenic action of global ischemia and reperfusion. Pretreatment with RRE not only prevented the occurrence of arrhythmias, but also abolished cardiac electrical instability in rats with postinfarction cardiac sclerosis. It has been found that the chronic administration of RRE (1 ml/kg, p.o., over 8 days) increased the level β -endorphin in rat blood plasma and the content of leu-enkephalin in myocardial tissue. Naloxone (2 mg/kg) abolished cardioprotective and antiarrhythmic effect of the adaptogen. It was suggested that both RRE effects depend on the occupancy of opioid receptors by endogenous opioid peptides. It has been found that the sympathetic nervous system is involved in the development of antiarrhythmic effect of RRE, while HSP-70 is not involved in the cardioprotective and antiarrhythmic effect of adaptogen. It is concluded that the mechanism of cardioprotective and antiarrhythmic action of RRE needs further investigation.