

УДК 615.322:582.46]. 015.03 (048.85)

## МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ГИНКГО БИЛОБА

Онбыш Т.Е., Макарова Л.М., Погорелый В.Е.

*Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск*

**Препараты, содержащие компоненты растения гинкго билоба, являются одними из наиболее популярных и продаваемых как в нашей стране, так и за рубежом. По литературным данным, входящие в состав экстракта гинкго билоба биологически активные вещества обладают широким спектром фармакологической активности: участвуют в регуляции нормального метаболизма клеток, повышают уровень глюкозы и АТФ, способствуют поддержанию необходимого энергетического баланса в клетках. Доказано, что гинкго билоба стабилизирует мембраны гематоэнцефалического барьера, предохраняет клетки мозга от повреждений токсинами, предотвращает отек мозговых тканей, снижает вероятность гипертензии и восстанавливает нарушенные функции мозга.**

Гинкго билоба *Ginkgo biloba* (семейство Ginkgoaceae)-реликтовый вид типа гинкговых, относится к голосемянным двудомным растениям; сохранился до нашего времени с пермского периода палеозойской эры [8]. Дерево изначально произрастало в Китае и Японии, но в последствии благодаря неприхотливости интенсивно культивировалось во многих странах [5,8]. Еще пять тысяч лет назад экстракты листьев гинкго использовались китайской медициной как репеллент, антиспастическое и антигельминтное средство. Западная медицина заинтересовалась гинкго в 50-х годах XX в, когда и были установлены ангиопротекторные и антиоксидантные свойства растения [7,10]. Сегодня, лекарственные средства, содержащие экстракт листьев гинкго билоба («Танакан», «Мемоплант», «Билобил», «Гинкор»), входят в пятерку наиболее продаваемых [2,3,10].

Гинкго билоба содержит богатый комплекс биологически активных веществ (БАВ). Из листьев, семян и древесины гинкго выделены: ациклические монотерпены (эфир линалоола), ароматические соединения (тимол, п-цимол), сесквитерпены (билобалид А, бисаболандиен-2,8-дион, билобанон), трициклические дитерпены (гинкголиды А, В, С и J), флавоноиды (антоцианидины, флавогликозиды - производные кемпферола и кверцетина, бифлаваноиды и их гликозиды (бисмозиды) - билобетин, гинкгетин, изогинкгетин), полиизопреноиды (полипренол), стероиды (фитостерин), полисахариды, органические кислоты (линоленовая, хинная, шикимовая), растительные жиры и жироподобные вещества (воск), эфирные масла, аминокислоты (тимин, аспарагин), а также макроэлементы (кальций, фосфор, соли калия). Из листьев гинкго также

выделен фермент антиоксидантной защиты – супероксиддисмутаза [1,5,7,9].

В настоящий момент проведено большое количество исследований по изучению фармакологической активности различных компонентов экстракта гинкго билоба (таб.).

Установлено, что флавоновые гликозиды обладают способностью ингибировать фермент фосфодиэстеразу [4,6,9], что приводит к снижению тонуса артериол и увеличению кровотока за счет накопления в гладкомышечных клетках артериол циклического гуанидинмонофосфата [4,7,9]. В ряде исследований особо отмечается, что БАВ экстракта листьев гинкго в большей степени влияют на спазмированные или склеротические артериолы и поэтому не вызывают эффекта «обкрадывания» [2,4,5]. Имеются также работы, в которых показано, что применение экстракта гинкго билоба снижает вероятность гипертензии [10]. Зарубежными исследователями (P.Vraquet, J. Benveniste, 1986) выявлен также антиагрегантный эффект у препаратов гинкго, что связывают с наличием гинкголидов [5,6]. Установлено, что гинкголиды А, В, С проявляют свойства специфических антагонистов фактора активации тромбоцитов (PAF), который является медиатором воспаления и анафилаксии и уменьшают интенсивность связывания PAF рецепторами тромбоцитов, вследствие чего замедляется его биотрансформация цитозольной ацетилгидролазой и мембранной трансацилазой. Улучшение реологических свойств крови также способствует увеличению кровотока в микроциркуляторном русле [1,7].

Другая сторона действия БАВ экстракта гинкго билоба связана с его антигипоксическими свойствами. Установлено, что, содержащийся в экстракте листьев гинкго, билобалид угнетает

снижение содержания АТФ в эндотелиоцитах в условиях гипоксии [5,6]. В экспериментах на животных показано, что билобалид и гинкголиды при нормобарической гипоксии и ишемии мозга, вызванной перевязкой сонной артерии, существенно улучшают энергетический метаболизм ткани мозга, стимулируя транспорт глюкозы в клетки и ее утилизацию. Отмечено также

снижение коэффициента лактат/пируват; увеличение содержания креатинфосфата и аденозинтрифосфата, а также повышение осмотической резистентности эритроцитов, что связывают с мембраностабилизирующим эффектом и модификацией трансмембранного транспорта ионов натрия. [6].

**Таблица 1.** Основные БАВ экстракта гинкго билоба, их фармакологические эффекты и механизмы их реализации

БАВ	Фармакологический эффект	Механизм действия
Гинкголиды, полипренол	Улучшение реологических свойств крови: уменьшение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, снижение тромбообразования	ингибируют фактор активации тромбоцитов и выделение повышающих тонус гладкомышечной мускулатуры медиаторов;
Флавоноиды	Бронходилатация	активация $\beta_2$ -адренорецепторов, стимуляция биосинтеза простагландина $E_2$
Флаваноиды, гинкголиды, билобалид	Антиоксидантный эффект, угнетение окислительного стресса	являются скавенджером супероксид-аниона, радикалов гидроксила, пероксила; препятствуют окислению $\alpha$ -токоферола и $\beta$ -каротина, накоплению гидроперекисей линолеатного эфира холестерина в липопротеинах низкой плотности; снижение концентрации первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов, ТБК-активных продуктов); индуцируют ферментативную активность супероксиддисмутазы и каталазы
Билобалид, гинкголиды	Улучшение энергетического метаболизма мозга	стимуляция транспорта глюкозы в ткань мозга и ее утилизация; снижение коэффициента лактат/пируват;
Гинкголиды	Противовоспалительное действие	Торможение высвобождения медиаторов воспаления; угнетение фактора активации тромбоцитов и дегрануляции нейтрофилов; стабилизация мембран лизосом (повышение их устойчивости к свободнорадикальному и осмотическому повреждению)

Выявлено также, что препараты гинкго влияют на сосудистую систему головного мозга [4,7], причем наиболее важным эффектом является улучшение мозгового кровообращения вследствие: увеличения кровотока, подавления действия фактора активации тромбоцитов, изменения метаболизма нейрона (прием и передача нервного импульса), антиоксидантной активности.

Особо следует отметить эффективность применения препаратов гинкго билоба в гериатрической практике (старческая деменция, болезнь Альцгеймера). Влиянием на ацетилхолинергическую систему объясняют ноотропный, а на катехоламинергическую систему – антидепрессивный эффект препаратов гинкго билоба.

При продолжительном применении экстракта гинкго отмечено увеличение числа  $\alpha_2$ -адре-

норецепторов в гипокампе старых крыс. Это обстоятельство является очень важным в реализации нейротропных эффектов экстракта гинкго билоба, так как известно, что у старых крыс наблюдается снижение количества  $\alpha_2$ -адренорецепторов коры мозга и гипокампа. Кроме того экстракт гинкго выборочно увеличивает количество М-холинорецепторов на клетках гипокампа. Имеются данные, свидетельствующие, что биологически активные компоненты экстракта гинкго билоба способствуют торможению развития сосудистого отека головного мозга. Важно отметить, что экстракт гинкго действует на обе фазы возникновения отека. На начальной стадии БАВ экстракта гинкго билоба препятствуют нарушению работы ионных помп, предупреждая потерю внутриклеточного калия и накопление ионов натрия, хлора и, соответственно,

воды внутри ишемизированных клеток. На второй, вазогенной фазе, в зоне ишемии уменьшает накопление лактата, неорганических фосфатов, свободных ненасыщенных жирных кислот и свободных радикалов, обладающих мембранотоксическими свойствами [4,7].

Одним из важнейших фармакологических эффектов экстракта листьев гинкго является его способность угнетать процессы свободнорадикального окисления [1,9]. Доказано, что флавоноидная фракция экстракта листьев гинкго уменьшает развитие окислительного стресса, обусловленного УФ облучением, и способствует защите ткани от его последствий. При этом также отмечено снижение концентрации ТБК-активных продуктов в сыворотке крови [1,5,6]. Экстракт также тормозит перекисное окисление липидов (ПОЛ) (образование малонового альдегида) в мембранах эритроцитов, индуцированное перекисью водорода.

Клинический опыт свидетельствует, что препараты гинкго проявили себя как эффективные средства при нарушении микроциркуляции (показаны при варикозном расширении вен, тромбозе, тромбозе ветвей артерий, облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей). Многочисленными исследованиями установлено, что улучшение периферического кровообращения под воздействием гинкголидов, полиизопреноидов и флавоноидов, содержащихся в экстракте растения, обусловлено влиянием на процессы (ПОЛ) и агрегацию форменных элементов крови [1,4,5]. По-видимому, этим и обусловлена эффективность использования препаратов экстракта гинкго билоба у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом [1].

Таким образом, препараты экстракта гинкго билоба обладают широким спектром биологической активности, что позволяет их принимать при различных патологических состояниях. Препараты на основе экстракта гинкго билоба используют как средство для лечения мозговых дисфункций с такими симптомами, как ухудшение памяти, головокружение, шум в ушах, эмоциональная неустойчивость, раздражительность. Они также применяются при сосудистых заболеваниях уха, снижении слуха, при заболевании нижних конечностей (перемежающаяся хромота). Применение препаратов гинкго усиливает концентрацию внимания, повышает энергию, снижает рассеянность, снимает усталость, депрессию, нервные состояния, головные боли. Замедляется процесс старения организма, увеличивается физическая активность, работоспособность [2,4,5,7]. Экстракт гинкго билоба активизирует продукцию и выделение нейромедиато-

ров, предотвращает бронхоконстрикцию, способствует восстановлению эластичности и прочности сосудов, а также обмена веществ нервных клеток [1,2,6].

Важно отметить, что высокая эффективность препаратов гинкго билоба сочетается с безопасностью применения. Так, побочные эффекты при использовании препаратов экстракта гинкго билоба наблюдаются редко (менее 1% случаев) и не представляют угрозы для жизни и здоровья пациентов. Проявляются они легкими расстройствами функции пищеварительного тракта, головными болями и кожными аллергическими реакциями [6]. Отмена препарата, содержащего стандартизированный экстракт гинкго, приводит к исчезновению указанных побочных эффектов [5].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балашова Т.С., Кубатиев А.А. Влияние танакана на перекисное окисление липидов крови и агрегационные свойства тромбоцитов у больных инсулинзависимым сахарным диабетом //Терапевт. архив.1998. Т.70, №12. С.49.
2. Булаев В.М. Клиническая фармакология экстракта листьев гинкго билоба //Медико-фармац. вестник. 1996, № 7-8. С. 33.
3. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы //Экспериментальная и клиническая фармакология №4. 1998. С. 3.
4. Дамулин И.В., Захаров В.В., Елкин М.Н. и др. Танакан при дисциркуляторной энцефалопатии //Клинич. геронтология.1996.№4. С. 51.
5. Зузук Б.М., Куцик Р.В., Томчук Ю. и др. Гинкго билоба (аналитический обзор) //Провизор. 2001. № 19. С. 34.
6. Зузук Б.М., Куцик Р.В., Томчук Ю. и др. Гинкго билоба (аналитический обзор) //Провизор. 2001. № 21. С. 25.
7. Кузнецова С.М., Глазовская И.И. Применение танакана для нейрофармакологической реабилитации больных, перенесших инсульт: Тез.докл //Материалы научно-практического симпозиума «Танакан». -Киев.1997. С-7.
8. Рейвн П. Современная ботаника / Рейвн П., Эверт Р., Айкхорн С.- Учеб. пособие / Под ред. А.Л. Тахтаджяна. М.: Изд-во Мир. 1990.Т.1 С.323.
9. Юрьев Д.В., Эллер К.И., Арзамасцев А.П. Анализ флавонолгликозидов в препаратах и БАД на основе гинкго билоба //Фармация.2003. №2. С. 7.
10. J.Kleijnen, P. Knipschild. Ginkgo biloba. //Lancet.1992.V.340: Nov 7.P.1136.

**MECHANIZMS OF REALIZATION OF PHARMACOLOGICAL  
ACTIVITY OF EXTRACT GINKGO BILOBA**

Onbysh T.E., Makarova L.M., Pogorely V.E.

*Pharmaceutical Academy, Pyatigorsk*

Preparations containing components of a plant Ginkgo biloba, are one of most popular and sold as in our country, and abroad. On the literary data, included in structure of an extract Ginkgo biloba biologically active substances have a wide spectrum of pharmacological activity: participate in regulation normal metabolism of crates, raise a level glucose and ATF, promote maintenance of necessary power balance in crates. Is proved, that Ginkgo biloba stabilizes membranes hematoencephalitic of a barrier, protects crates of a brain from damages substances, prevents has swelled of brain fabrics, reduces probability hypertension and restores the broken functions of a brain.