



FIGURA 1. *Rhodiola rosea*. Foto: Amadej Trnkoczy.

Farmacología y clínica de la raíz de rodiola frente al estrés

Ester Risco Rodríguez ^{a, b}

^a Phytoneus, S.L., Carlet (Valencia)

^b Unitat de Farmacologia i Farmacognòsia
Facultat de Farmàcia
Universitat de Barcelona

Direcció de contacte:

Ester Risco Rodríguez
Unitat de Farmacologia i Farmacognòsia
Facultat de Farmàcia
Universitat de Barcelona
Av. Joan XXIII, s/n
08028 Barcelona

ester.risco@phytoneus.com

Resumen

La raíz de rodiola, constituida por las partes subterráneas de *Rhodiola rosea* L., es uno de los principales adaptógenos utilizados en Europa. Entre sus constituyentes, destacan las rosavinas, denominación que incluye tres fenilpropanoides (rosavina, rosina y rosarina) y el salidroside, también conocido como rodiolósido. A pesar de que tradicionalmente se han utilizado otras especies del género, la importancia de *Rhodiola rosea* radica en la presencia de las rosavinas, ya que son compuestos específicos de esta especie. Su actividad adaptógena ha sido ampliamente estudiada, y se refiere a un efecto protector frente a estados de estrés, tanto a nivel físico como psíquico, incrementando la resistencia a la fatiga. Uno de los principales mecanismos de acción implicados es el control sobre determinados mediadores de estrés, como las proteínas de estrés o chaperonas. Los estudios clínicos avalan su eficacia sobre la mejora de la función cognitiva así como sobre la condición mental en situaciones de fatiga, tanto en administración única como en tratamientos de varias semanas. Además, la raíz de rodiola tiene un efecto antifatiga y mejora del rendimiento físico y la recuperación. Los preparados de rodiola han demostrado ser un tratamiento seguro y bien tolerado a las dosis recomendadas.

Palabras clave

Rhodiola rosea, rodiola, adaptógeno, estrés, fatiga.

Fuente: www.fitoterapia.net

Aspectos farmacológicos e clínicos da raiz de rodiola contra o stress

Resumen

A raiz de rodiola, constituída pelas partes subterrâneas da *Rhodiola rosea* L., é um dos principais adaptogéneos usados na Europa. Entre os seus constituintes, destacam-se as rosavinas, denominação que inclui três fenilpropanóides (rosavina, rosina e rosarina) e salidosido, também conhecido como rodiolósido. Apesar de tradicionalmente se utilizarem outras espécies do género, a importância de *Rhodiola rosea* reside na presença das rosavinas, já que são compostos específicos desta espécie. A principal acção farmacológica estudada é adaptogénica, referida a um efeito protector contra condições de stress, tanto a nível físico como cognitivo, aumentando a resistência à fadiga. Um dos principais mecanismos de acção envolvidos é o controlo sobre determinados mediadores de stress, como proteínas do stress ou chaperonas. A maioria dos estudos clínicos refere a sua eficácia na função cognitiva e a melhoria do estado mental em situações de fadiga, tanto na administração única como no tratamento crónico de várias semanas. É importante destacar também o seu efeito antifadiga e a melhoria do desempenho físico e de recuperação. Preparações de rodiola têm provado ser seguras e bem toleradas nas doses recomendadas.

Palabras clave

Rhodiola rosea, rodiola, adaptogéneo, stress, fadiga.

Pharmacology and clinical aspects of rhodiola root against stress

Abstract

Rhodiola root consisting in the underground parts of *Rhodiola rosea* L., is one of the main adaptogens used in Europe. Its main constituents are rosavins, a name under which three phenylpropanoids (rosavin, rosin and rosarin) are included, and salidoside, also known as rhodioloside. Although other species of *Rhodiola* have been traditionally used, the importance of *Rhodiola rosea* comes from the presence of rosavins, since they are species-specific compounds. Its adaptogen, activity has been largely studied and it refers to a protective effect against stress conditions, both physical and psychological, increasing resistance to fatigue. One of the main mechanisms of action involved is the control of certain mediators of stress, as stress proteins or chaperones. The clinical studies show its efficacy on the improvement of cognitive function as well as mental status in fatigue situations, both after single administration and long-term treatment of several weeks. Additionally, rhodiola root has an anti-fatigue effect, and improves physical performance and recovery. Rhodiola preparations have proven to be safe and well tolerated at recommended doses.

Key words

Rhodiola rosea, rhodiola, adaptogen, stress, fatigue.

Introducción

La raíz de rodiola, también llamada raíz del ártico o raíz de oro, está constituida por las partes subterráneas (raíz y rizoma) de *Rhodiola rosea* L., especie de la familia de las Crasuláceas. A lo largo de la historia, el género *Rhodiola* ha sufrido diferentes clasificaciones, habiendo sido incluido en el género *Sedum*, hasta que en 1963 se identificaron más de 50 especies de *Rhodiola* y fue restablecido como género separado⁽¹⁾. Actualmente, *Rhodiola* es un género extenso que comprende aproximadamente un centenar de especies, la mayoría de las cuales están distribuidas en China (73 especies)⁽²⁾. *Rhodiola rosea* es la especie más conocida, con un mayor número de estudios que avalan su eficacia y seguridad.

Rhodiola rosea (FIGURA 1) es una planta suculenta, perenne, con flores amarillas, que puede llegar a los 70 cm de altura. La droga está constituida por la raíz y el rizoma, que al ser cortado desprende un aroma similar al de la rosa. Crece en las grietas de las rocas de las montañas y acantilados

del mar de las regiones árticas de Europa, Asia (principalmente en Siberia) y América del Norte⁽³⁾.

La raíz de rodiola posee una larga historia de usos medicinales⁽⁴⁻⁶⁾ entre los que destacan el incremento de la resistencia física y la productividad en el trabajo, favorecer la longevidad, el tratamiento de la fatiga, depresión, anemia, impotencia, enfermedades gastrointestinales, infecciones y desórdenes del sistema nervioso. Existen evidencias de que fue usado en la Grecia clásica y por los vikingos para aumentar la fuerza y resistencia⁽¹⁾. Un preparado de esta droga, a base de extracto etanólico, fue aprobada por primera vez en 1975 por el Ministerio de Sanidad soviético⁽³⁾ y es, en la actualidad, uno de adaptógenos más populares en Rusia. Además, sus preparaciones se encuentran comercializadas como medicamentos en varios países^(7,8). En el borrador de la monografía sobre la droga de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) se acepta su uso tradicional para el alivio de los síntomas de astenia como la fatiga y la sensación de debilidad.⁽⁹⁾

Fuente: www.fitoterapia.net

Composición química

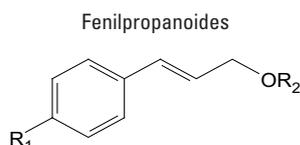
El rizoma de rodiola contiene aceite esencial, grasas, ceras, esteroides, ácidos orgánicos (oxálico, cítrico, málico, gálico, succínico), compuestos fenólicos, incluyendo taninos, y proteínas. Los principales grupos de constituyentes son fenilpropanoides (rosavina, rosina y rosarina, incluidas bajo la denominación común de rosavinas) (FIGURA 2), derivados del feniletanol (salidrósido o rodiolósido y tirosol) (FIGURA 2), flavonoides (rodionina, rodiosina, acetilrodalgina y tricina), monoterpénos (rosiridol, rosaridina), triterpenos (daucosterol, β-sitosterol) y ácidos fenólicos (ácidos clorogénico, hidroxicinámico y gálico) ^(1, 10-12, 1).

Las rosavinas y el salidrósido son los marcadores activos utilizados habitualmente para caracterizar la droga y los extractos de *Rhodiola rosea* ^(1, 13). La Farmacopea Rusa indica que la droga debe contener al menos un 0,8% de

salidrósido. Este compuesto no posee utilidad para diferenciar esta especie de otras del mismo género, ya que está presente en todas las especies de *Rhodiola*, y en otros géneros diferentes. Por el contrario, la rodionina ha sido identificada únicamente en este género ⁽²⁾ y las rosavinas son compuestos específicos de esta especie ^(1, 14).

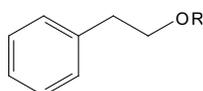
La mayoría de los extractos utilizados en los estudios clínicos han sido estandarizados en 3% de rosavinas y 0,8-1% de salidrósido ⁽¹⁾. La extracción de las rosavinas se produce de forma más eficiente con etanol 70% (V/V) en comparación con etanol 40% (V/V), aunque con etanol 70% la proporción de salidrósido suele ser baja ⁽¹⁵⁾.

El contenido de aceite esencial de los rizomas desecados es muy bajo (0,05%) y sus principales componentes son: n-decanol (30,38%), geraniol (12,49%) y 1,4-*p*-mentadien-7-ol (5-10%) ⁽¹⁶⁾. El geraniol ha sido identificado como uno de los principales responsables de su aroma. Su metabolito oxigenado, el rosiridol, es el aglicón de la rosiridina.



R ₁	R ₂	
H-	-H	Alcohol cinámico
H-	-Glc	Rosina
H-	-Glc(6←1)Ara(p)	Rosavina
H-	-Glc(6←1)Ara(f)	Rosarina
HO-	-Glc	Triandrina = Sachalisida

Derivados del feniletanol



R	
-H	Tirosol
-Glc	Salidrósido = Rodiolósido = Rodosina

FIGURA 2. Principales fenilpropanoides y derivados del feniletanol de la raíz y rizoma de rodiola. Glc: glucosa, Ara(p): Arabinopiranososa, Ara(f): Arabinofuranosa.

Actividad farmacológica

Se han descrito numerosas acciones farmacológicas de los preparados de la raíz de rodiola, destacando las que corresponden a los siguientes efectos: adaptógeno, protector celular, antidepresivo, ansiolítico, antioxidante, antiinflamatorio e inmunomodulador. Las actividades protectora celular, antioxidante e inmunomoduladora contribuyen al efecto adaptógeno, ayudando al organismo a enfrentarse a situaciones de estrés.

Efecto adaptógeno

El efecto adaptógeno se refiere a un efecto protector frente a estados de estrés, y más concretamente a la capacidad de normalizar las funciones del organismo y fortalecer los sistemas comprometidos por el estrés. Las propiedades farmacológicas de los adaptógenos, como la raíz de rodiola, dependen de su capacidad para modular la activación de determinados componentes del complejo sistema de respuesta al estrés. La actividad adaptógena de la raíz de rodiola ha sido ampliamente investigada durante más de 45 años en Rusia y Escandinavia ⁽¹⁷⁾.

El concepto de adaptógeno fue revisado por la EMA en 2008 ⁽¹⁸⁾ poniendo de manifiesto que, aunque se trata de un término no reconocido oficialmente en medicina, se puede considerar un concepto plausible, sustentado por numerosos estudios, cada vez más abundantes, que relacionan la raíz de rodiola con distintos mecanismos de acción, y justifican los efectos observados y su utilización como adaptógeno.

De forma general, el efecto de la administración de dosis repetidas de adaptógenos está principalmente asociado con una acción sobre la función del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), mientras que en el caso de la administración de una dosis única, el efecto de los adaptógenos se relaciona con una acción sobre el sistema simpático-adrenal (SAS), que proporciona un mecanismo de respuesta rápida, principalmente para controlar la reacción aguda del organismo frente al agente estresante⁽¹⁹⁾. Para esta acción es importante ejercer un control sobre determinados mediadores, como las proteínas de estrés o chaperonas, (principalmente las Hsp-70 y Hsp-72), la proteincinasa c-Jun N-terminal activada (JNK1), el factor de transcripción DAF-16, cortisol y óxido nítrico (NO). La regulación de proteínas de estrés puede incrementar la resistencia al mismo, produciendo una mejora física y mental y, posiblemente, un aumento de la longevidad⁽²⁰⁾.

Se han desarrollado diferentes modelos experimentales de estrés en animales, tanto a nivel agudo como crónico, por ejemplo ensayos de inmersión en agua fría, aislamiento en condiciones de frío, inmovilización, shock eléctrico, natación forzada, privación de alimento, ruido, estrés postraumático o modelos de estrés impredecible⁽²¹⁾. Algunos de ellos han sido utilizados para confirmar el efecto adaptógeno de la raíz de rodiola^(7, 19), y en la mayoría de estos estudios el efecto ha sido demostrado tras la administración de una dosis única.

Un extracto acuoso de raíz de rodiola ha contrarrestado el efecto del estrés inducido por ruido en ratas. El ruido es una importante fuente de estrés que produce cambios fisiológicos similares a los inducidos por electro-shock o por heridas por quemaduras. Numerosos estudios muestran que los niveles hepáticos de glucógeno, de ácido láctico y de colesterol son susceptibles al estrés sonoro, y disminuyen tras la exposición a determinados niveles de ruido, como los comprendidos entre 95 dB y 110 dB. El ruido activa la glucógeno fosforilasa y, como consecuencia, se produce la degradación del glucógeno en glucosa. El ácido láctico puede convertirse en glucosa mediante la gluconeogénesis en el hígado, con el propósito de recuperar el contenido de glucógeno. Por otra parte, la reducción de colesterol está relacionada con cuatro factores: la utilización de la acetil-CoA para mantener la homeostasis, la inhibición de la actividad de la HMG-CoA reductasa, la estimulación del transporte de colesterol y la de la secreción de corticosterona, que puede favorecer la conversión de colesterol en ácidos biliares. Estos niveles de ruido incrementan, además, de forma significativa la actividad de

las enzimas alanina aminotransferasa (ALT, anteriormente conocida como transaminasa glutámico-pirúvica o GPT), fosfatasa alcalina (ALP) y creatinincinasa (CK). Tras la exposición de los animales a niveles de ruido de 95 dB y 110 dB entre 2 a 4 kHz, durante 30 y 60 minutos, los animales tratados con el extracto de raíz de rodiola, administrado mediante inyección abdominal, mantienen los niveles de glucógeno, es decir, se observa una inhibición del efecto del ruido en estos animales, que presentan unos niveles de glucógeno significativamente superiores al grupo no tratado y próximos al grupo control no sometido al estrés sonoro. Se produce también un efecto similar en los niveles de ácido láctico y de colesterol, efecto que mejora la resistencia general de los animales tratados⁽²²⁾. Adicionalmente, el extracto de rodiola suprime el incremento de las actividades enzimáticas de la ALT, ALP y CK⁽²³⁾.

El extracto SHR-5 de raíz de rodiola ha mostrado también una acción beneficiosa en un ensayo de estrés inducido por inmovilización en conejos. Se trata de un extracto (relación droga extracto: 4:1, 70% etanol, cuantificado en salidróside, tirosol, tiandrina y rosavina), que fue administrado diariamente (1 mg/Kg), por vía oral y durante 7 días. En los días 2 y 8, diez minutos después de la administración del tratamiento, los animales fueron sometidos a dos horas de estrés por inmovilización. Se obtuvieron muestras de sangre en los días 1, 2 y 8 del estudio para analizar el contenido de SAPK/JNK (proteincinasa activada por estrés/cinasa c-Jun N-terminal), p-SAPK/p-JNK, NO, cortisol, testosterona, prostaglandina E₂, leucotrieno B₄ y tromboxano B₂. Los resultados han mostrado que el estrés aumenta significativamente los niveles de p-SAPK/p-JNK, NO y cortisol. La administración del extracto de raíz de rodiola muestra un efecto inhibitorio sobre el aumento de los niveles de p-SAPK/p-JNK, que podría estar también relacionado con el efecto antidepressivo de esta droga. El mismo efecto se observa tras la administración de salidróside. Además, se produce una disminución en los niveles de tromboxano B₂⁽²⁴⁾.

El extracto hidroalcohólico seco de raíz de rodiola (3% rosavina y 1% salidróside) puede prevenir, *in vivo*, la anorexia inducida por diferentes condiciones de estrés, cuando es administrado en dosis única 1 hora antes del experimento. En condiciones normales o tras la privación de alimentos durante 20 horas, la administración intragástrica (10, 15 y 20 mg/Kg) del extracto no modifica la ingesta. Sin embargo, la administración de 15 o 20 mg/Kg revierte significativamente la anorexia producida por estrés físico por inmovilización durante 60 minutos, y totalmente la debida a la

inyección intracerebroventricular de 0,2 µg/rata de factor liberador de corticotropina (CRF). El efecto se observa a los 60 minutos y permanece durante 4 a 6 horas. El CRF actúa como un neurotransmisor del sistema nervioso central y posee un papel crítico en la coordinación de las respuestas autonómica, electrofisiológica y de comportamiento frente al estrés, y en la regulación del apetito. Se ha observado un aumento de la concentración de CRF en el fluido cerebroespinal de los pacientes que sufren anorexia nerviosa. Sin embargo, el extracto de rodiola no modifica el efecto anorexígeno de la administración intraperitoneal de 8 mg/Kg de fluoxetina o de 100 µg/Kg de lipopolisacárido (que produce este efecto mediante la estimulación de la síntesis de diferentes citocinas) ⁽²⁵⁾. La administración crónica durante tres semanas del extracto anterior inhibe de forma importante los cambios físicos y de comportamiento, como la actividad exploratoria, locomotora, ingesta, inducidos por la exposición a factores leves de estrés. ⁽²⁶⁾

Adicionalmente, un extracto hidroalcohólico seco (3% de rosavina y 3,12% de salidroído) también ha demostrado regular los desórdenes en la ingesta de alimentos que producen los ciclos de restricción de comida en animales. Ratas hembra fueron sometidas a tres ciclos de restricción/no restricción de alimentos y condiciones de estrés agudo. En el período sin restricción de alimentos se facilitó una comida altamente apetecible, consistente en una mezcla de crema de chocolate y pienso (3,63 Kcal/g). En dos de los grupos se añadieron condiciones de estrés al dificultar el acceso a la comida y la falta de control a las condiciones ambientales, que incrementaron los niveles de corticosterona. El extracto (10 o 20 mg/Kg), salidroído (312-936 µg/Kg) o rosavina (600 µg/Kg) fueron administrados una hora antes del acceso al alimento. Se establecieron 4 grupos de tratamiento (n = 30): sin restricción y sin exposición a estrés (NR+NS), con restricción de alimento y no expuesto a estrés (R+NS), sin restricción y con exposición a estrés (NR+S), y con restricción y con estrés (R+S). Se establecieron ciclos de 8 días de duración de la siguiente manera: para el grupo control (NR+NS) comida *ad libitum* durante los cuatro primeros días y en los días 7 y 8, los días 5 y 6 recibieron la mezcla de pienso y crema de chocolate durante dos horas; en el grupo R+NS la restricción de alimentos fue del 66% sobre la ingesta usual durante los 4 primeros días, los días 5 y 6 recibieron comida *ad libitum* más la mezcla de pienso y crema de chocolate y sólo comida en los días 7 y 8. Los otros dos grupos fueron tratados de la misma forma que los controles y además fueron sometidos a estrés. Cada uno de estos grupos fue dividido en tres subgrupos tra-

tados respectivamente con vehículo y extracto (10 mg/Kg o 20 mg/Kg). La ingesta de la mezcla de pienso y crema de chocolate fue medida a los 15, 30, 60 y 120 minutos de ser suministrada. Los resultados han mostrado que la administración de 10 mg/Kg del extracto reduce el incremento de ingesta de la mezcla de pienso y crema de chocolate en el grupo R+S, sometido a repetidos ciclos de estrés y restricción de alimentos, mientras que la administración de 20 mg/Kg lo contrarresta completamente y suprime también el incremento en los niveles de corticosterona sérica. No produce este efecto en ninguno de los otros tres grupos. De esta forma se demuestra que el efecto de la raíz de rodiola sobre la ingesta no está relacionado con mecanismos de control homeostático del hambre o saciedad. Este estudio comprueba también que esta acción está relacionada de forma dosis dependiente con el salidroído, pero no con la rosavina ⁽²⁷⁾.

El extracto SHR-5 de rodiola (3% salidroído) aumenta también la resistencia al estrés del nematodo *Caenorhabditis elegans* frente a shock térmico a 35° C durante 3 horas. A la concentración de 25 µg/mL, este extracto incrementa la supervivencia en un 74%. Se trata de una concentración diez veces inferior a la necesaria de un extracto de eleuterococo para producir una actividad similar (70% de aumento de la supervivencia). No se observaron resultados significativos en condiciones de estrés térmico crónico (26° C). El extracto de rodiola induce de forma concentración dependiente la traslocación DAF-16 al núcleo, factor que activa la transcripción de numerosos genes que incrementan la resistencia al estrés y la longevidad, favoreciendo la síntesis de proteínas de estrés como la Hsp-16 (importante proteína involucrada en la resistencia al estrés). El extracto SHR-5 induce la síntesis de GFP y, aunque de forma leve, ha mostrado su capacidad para inducir la síntesis de Hsp-16 ⁽²⁸⁾. El incremento de los niveles de otras proteínas de estrés, como la Hsp-72, podría ser uno de los mecanismos de acción importantes en actividad adaptogénica de rodiola ⁽²⁹⁾.

Adicionalmente, un extracto no especificado de rodiola aumentó el tiempo de supervivencia de *Drosophila melanogaster* ⁽³⁰⁾. El extracto acuoso ha aumentado la viabilidad de *Saccharomyces cerevisiae* ⁽³¹⁾. El salidroído ha mostrado también un efecto antienvjecimiento en otros ensayos. En un modelo de senescencia prematura, inducida por H₂O₂ (200 µM) en fibroblastos de pulmón fetal humano (2BS), el salidroído previene la reducción de la proliferación celular, los cambios morfológicos inducidos por el H₂O₂, y la expresión de marcadores moleculares como p53, p21 y



FIGURA 3. *Rhodiola rosea*. Foto: Finn Rindahl (licencia CC).

p16. El efecto es concentración dependiente, mostrando una mayor actividad a 5 μ M⁽³²⁾.

El efecto antifatiga está ampliamente relacionado con la acción adaptógena, de tal forma que mecanismos implicados en la mejora cognitiva están relacionados también con una mejora en la resistencia física y una disminución de la fatiga⁽¹⁹⁾. Además, una sobrecarga o fatiga mental afecta negativamente a la capacidad física, principalmente a nivel muscular, incrementando la fatiga y disminuyendo la recuperación⁽³³⁾.

El aumento de la resistencia ha sido observado en modelos *in vivo* de natación forzada^(34,35). El extracto hidroalcohólico seco de raíz de rodiola (3% rosavina y 1% salidrósido), a la dosis única de 15 mg/Kg, administrada una hora antes de iniciar el ejercicio, produce la disminución de la fatiga en ratones sometidos al test de natación forzada⁽³⁵⁾. La administración oral de un extracto hidroalcohólico (etanol 40%) de raíz de rodiola (50 mg/Kg) prolonga de forma significativa, en un 25%, la duración del ejercicio. El mecanismo de acción se relaciona con la activación de la síntesis de ATP mitocondrial. Además, la disminución de ATP después del ejercicio es menos pronunciada en el grupo tratado con extracto de rodiola, sugiriendo una activación también de la resíntesis de ATP mitocondrial que facilitaría el proceso de recuperación de energía tras la práctica de ejercicio físico intenso. Los autores relacionan la actividad principalmente con la presencia de rosavinas⁽³⁴⁾.

Tras la administración crónica (5-125 mg/Kg) durante 2-4 semanas, un extracto de raíz de rodiola (1,4% salidrósido,

0,4% rosarina, 0,4% rosina y 1% rosavina) aumenta, de forma dosis dependiente, la resistencia en ratas sometidas al test de natación forzada durante 90 minutos. Se observa también una reducción de los niveles de urea, aspartato aminotransferasa (AST, anteriormente llamada transaminasa glutámico oxalacética, GOT) y alanina aminotransferasa (ALT = GPT), incrementados durante el ejercicio. Se aumenta el contenido de glucógeno y el suministro energético a través de la actividad de enzimas lipogénicas. No se altera la proporción de fibras musculares rojas y blancas⁽³⁶⁾. Además, la administración durante 4 semanas de un extracto a dosis diarias de 5, 25 y 125 mg/rata reduce el aumento de estrés oxidativo que se produce en el mismo test de natación forzada, posiblemente por su capacidad de quelación de las especies reactivas de oxígeno (ROS)⁽³⁷⁾.

Protección celular

Extractos de raíz de rodiola y principalmente el salidrósido han mostrado un efecto neuroprotector, hepatoprotector y cardioprotector en diferentes ensayos. En algunos de ellos, tanto el salidrósido como distintos extractos de rodiola han provocado un incremento de la actividad bioeléctrica espontánea en diferentes animales, con una mejora de la memoria y del aprendizaje⁽³⁸⁻⁴²⁾.

En un ensayo *in vivo*, ratas Sprague-Dawley fueron pretratadas con un extracto no especificado de rodiola (1,5 y 3 g/Kg) durante tres semanas, antes de la inducción del déficit cognitivo por administración bilateral intracerebroventricular de estreptozotocina (1,5 mg/Kg), en los días 1 y 3 del estudio. Los efectos sobre el comportamiento fueron estudiados durante dos semanas en el laberinto de agua de Morris, para evaluar la memoria y el aprendizaje espacial. A las tres semanas de la inyección de estreptozotocina, los animales fueron sacrificados y se valoraron los niveles de MDA (malondialdehído), GR (glutatión reductasa) y GSH (glutatión) en hipocampo, así como la histopatología de las neuronas del hipocampo. El extracto de rodiola mejora la discapacidad de aprendizaje y memoria inducida por la estreptozotocina, y previene el incremento de MDA y el descenso de los niveles de GR y GSH⁽⁴³⁾.

A nivel celular, el principal mecanismo de neuroprotección estudiado es el efecto antiapoptótico. El extracto hidroalcohólico seco de rodiola (ratio 1:19, 3% salidrósido y 40% de compuestos polifenólicos) inhibe la apoptosis inducida por H₂O₂ y glutamato en neuronas corticales humanas. Los resultados muestran un aumento de la supervivencia de las células tratadas con el extracto o con salidrósido, produciendo también la prevención de daño en la mem-

brana plasmática y la ruptura morfológica que inducen ambos agentes. Esta acción podría estar relacionada con la capacidad de estabilizar la homeostasis del calcio celular, importante inductor de la muerte neuronal inducida por estrés oxidativo⁽⁴⁴⁾. Además, en un estudio anterior se había observado que el efecto neuroprotector del salidroside está relacionado con la inhibición de la apoptosis mediante la disminución de la activación de la caspasa-3⁽⁴⁵⁾. Este efecto antiapoptótico del salidroside fue previamente observado en cultivos de neuronas de hipocampo de rata estimuladas con H_2O_2 ⁽⁴⁶⁾.

En cultivos de células de hepatocitos humanos HL-7702, el salidroside también disminuye de forma concentración dependiente el daño producido por H_2O_2 . Este compuesto suprime la elevación de calcio y ROS inducida por H_2O_2 , y restablece los niveles de cAMP, sin afectar los niveles de cGMP⁽⁴⁷⁾.

Además, el pretratamiento de células humanas de neuroblastoma SY5Y con salidroside atenúa de forma marcada la disminución de la viabilidad celular y la apoptosis inducida por el péptido beta-amiloide y por H_2O_2 ^(48, 49). Los mecanismos están relacionados con la inducción de enzimas antioxidantes y con la inhibición y estimulación de la expresión de las proteínas Bax y Bcl-X, respectivamente. El salidroside también restablece, de forma concentración dependiente, la pérdida de potencial de membrana inducida por el péptido beta-amiloide, así como la supresión de la elevación de los niveles intracelulares de ROS, e inhibe la fosforilación inducida de las cinasas JNK y p38 MAP⁽⁴⁹⁾. Anteriormente se había observado que el salidroside protege a las células PC12 de feocromocitoma frente a un estado de hipoglucemia, efecto probablemente relacionado con la acción antiapoptótica y la restauración del potencial de membrana mitocondrial⁽⁵⁰⁾.

Adicionalmente, tanto el salidroside como el galactósido de tirosol previenen de forma significativa el daño isquémico inducido por la oclusión de la arteria media cerebral durante dos horas. Este efecto está relacionado con la disminución de la expresión de las proteínas Bax y con el restablecimiento del equilibrio entre las proteínas pro y antiapoptóticas⁽⁵¹⁾.

La raíz de rodiola incrementa la supervivencia de diferentes líneas celulares sometidas a estrés oxidativo. Sin embargo, este efecto no está únicamente asociado a su efecto antioxidante o prooxidante, ya que se trata de una acción producida a concentraciones que no inducen un in-

cremento de la capacidad antioxidante ni la degradación de H_2O_2 ⁽⁵²⁾.

El salidroside (20, 50 y 200 mg/Kg, ip) también ha mostrado el efecto hepatoprotector frente al daño hepático fulminante inducido por la administración ip de D-galactosamina (700 mg/Kg) y lipopolisacárido (10 μ g/kg) en ratón. Se observa una disminución del incremento agudo de la actividad de las aspartato y alanina aminotransferasas (ALT y AST), y de los niveles del TNF- α y NO. También restaura las actividades hepáticas del glutatión, superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa, reduciendo además la apariencia de las regiones necróticas y la expresión de la caspasa-3 y la regulación del factor-1- α hipoxia inducible (HIF-1 α)^(53, 54). El efecto hepatoprotector, frente al daño inducido por acetaminofeno (300 mg/Kg, ip), del salidroside también ha sido evidenciado tras su administración oral (50 y 100 mg/Kg) en ratón⁽⁵⁵⁾.

El salidroside (1 y 10 μ M) inhibe la apoptosis de cardiomiocitos sometidos a isquemia inducida por privación de oxígeno y glucosa. Se observa un aumento de la viabilidad celular de forma concentración dependiente (del 60 al 80% a 1 μ M y al 86% a 10 μ M), y una inhibición de las alteraciones morfológicas de los cardiomiocitos. Esta acción está relacionada con un aumento del ratio Bcl-/Bax, disminución de la activación de la caspasa-3 y con el mantenimiento del potencial de membrana mitocondrial. El efecto antiapoptótico, conjuntamente con un aumento de la supervivencia, también es observado en modelos experimentales *in vivo*⁽⁵⁶⁾. Además del aumento de la viabilidad celular y la disminución de la apoptosis, el salidroside inhibe el incremento citosólico de Ca^{2+} , estimula la captación de glucosa e incrementa los niveles de O-N-acetilglucosamina en los cardiomiocitos, siendo un efecto relacionado con la disminución del daño isquémico en estas células⁽⁵⁴⁾. Este efecto cardioprotector está relacionado con el incremento en la expresión del factor HIF-1 α y también de los niveles del factor de crecimiento endotelial VEGF⁽⁵⁷⁾. El efecto antiisquémico a nivel ventricular también ha sido observado tras la administración durante 5 días de un extracto de rodiola no especificado (16 mg/Kg)⁽⁵⁸⁾. Estudios previos con distintos extractos no especificados han demostrado que la administración crónica de 8 a 6 semanas, mejora *in vivo* la angiogénesis tras un infarto de miocardio, mediante la regulación de la expresión de Tie-1 y Tie-2⁽⁵⁹⁾ y suprime la inestabilidad eléctrica cardíaca, incrementando los niveles plasmáticos de β -endorfina y el contenido de leu-enkefalina en el miocardio⁽⁶⁰⁾.

Acción antidepressiva y ansiolítica

La raíz de rodiola puede regular los niveles de serotonina en el cerebro. La acción de un extracto hidroalcohólico seco (4% salidrósido) ha sido valorada en un ensayo *in vivo* de depresión moderada crónica. Tras la inducción de la depresión en rata, el extracto fue administrado (1,5, 3 y 6 g/Kg por día) durante tres semanas. Los resultados mostraron una recuperación de los niveles de serotonina, con las tres dosis administradas. A la dosis menor, se observa también una estimulación en la proliferación de las neuronas del hipocampo ⁽⁶¹⁾.

Además, ha sido demostrada la actividad inhibidora de las monoamino oxidasas A y B (MAO A y B). Los extractos diclorometánico, metanólico y acuoso obtenidos secuencialmente fueron valorados *in vitro*. Los resultados han mostrado una destacada actividad para los extractos metanólico y acuoso (100 µg/mL), con una inhibición del 92,5% y 84,3% de la MAO A y una inhibición del 81,1% y 88,9% de la MAO B. De entre los compuestos aislados, la rosiridina y la mezcla de isómeros salidrósido B y C han presentado la mayor actividad sobre la MAO B. La inhibición de la MAO parece estar relacionada con un efecto sinérgico entre varios compuestos ⁽⁶²⁾.

El efecto antidepressivo también ha sido observado tras la administración única del extracto hidroalcohólico de la raíz de *Rhodiola rosea* (3% rosavina y 1% salidrósido), en ratón ⁽³⁵⁾.

Acción antioxidante, antiinflamatoria e inmunomoduladora

Varios estudios han demostrado una acción antioxidante, de forma concentración dependiente, de extractos acuosos en eritrocitos (frente al daño inducido por HOCl) ^(63, 64) o en queratinocitos ⁽⁶⁵⁾. El potencial antioxidante está relacionado con el contenido polifenólico de estos extractos ⁽⁶⁶⁾.

Además, el salidrósido (100 µM) promueve la eritropoyesis en eritroblastos TF-1 tratados con eritropoyetina. Dado que el balance de ROS es un factor muy importante en la regulación de la eritropoyesis, se comprobó también que el salidrósido disminuye el número de células apoptóticas tras el tratamiento con H₂O₂, probablemente mediante una acción reguladora de proteínas protectoras, como la tioredoxina 1 (Trx1) y la glutatión peroxidasa 1 (GPx-1) ⁽⁶⁷⁾.

El salidrósido disminuye significativamente la producción de determinadas citocinas (TNF-α, IL-1β, IL-6). Esta acción se produce tanto *in vitro*, en macrófagos estimulados con lipopolisacárido (LPS), como *in vivo*. El mecanismo de acción está relacionado con la inhibición de la activación del

factor nuclear NF-κB y de la vía de señales ERK/MAPKs. Además, en un modelo murino de endotoxemia inducida por LPS, se ha observado que aumenta la supervivencia de los animales ⁽⁶⁸⁾.

El efecto antiinflamatorio *in vivo* del extracto etanólico de rodiola (etanol 40%, 250 mg/Kg) ha sido demostrado en tres modelos experimentales: del edema inducido por carragenina o nistatina en rata y de artritis inducida por formaldehído ⁽⁶⁹⁾. *In vivo*, el salidrósido ha mostrado actividad inmunomoduladora, tanto a nivel humoral como celular ⁽⁷⁰⁾.

Efecto antitumoral

El principal mecanismo es el efecto antiproliferativo de diferentes líneas celulares ^(71, 72). En células de fibrosarcoma humano HT1080, el salidrósido (20 y 40 µmol/L) inhibe la formación de metástasis, siendo un efectivo inhibidor de la migración e invasión de estas células. El efecto está relacionado con la supresión de las metaloproteinasas de matriz MMP-2 y MMP-9 y el incremento de la expresión del inhibidor de la metaloproteinasa 2 (TIMP-2), de forma dosis dependiente. Este efecto está relacionado con la regulación de la expresión de la caderina E y de la integrina β1 y con la inhibición de la activación de la proteincinasa C (PKC), así como con su actividad antioxidante ⁽⁷³⁾. También ha demostrado inhibir el crecimiento de células tumorales de vejiga, sin afectar a células uroepiteliales normales TEU-2 ⁽⁷⁴⁾, y producir un efecto apoptótico a bajas concentraciones (5-80 µM) sobre células de cáncer de mama, tanto receptor estrogénico negativo (MDA-MB-231) como positivo (MCF-7) ⁽⁷⁵⁾.

Otras acciones

Algunos estudios muestran un efecto beneficioso en parámetros relacionados con la diabetes (estimulación de la captación del glucosa, disminución de los niveles de glucosa sanguínea y de la peroxidación lipídica, inhibición de la α-glucosidasa), que parecen estar relacionados con la presencia de salidrósido y tirosol ⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾. Además, la rodionina y la rodiosina suprimen de forma significativa la elevación postprandial de los niveles sanguíneos de triglicéridos en un 46% (150 mg/Kg, 60 minutos después de su administración oral) y 57% (200 mg/Kg, 180 minutos después de su administración oral), respectivamente ⁽⁷⁹⁾. El salidrósido ha mostrado un efecto sedante-hipnótico *in vivo* ⁽⁸⁰⁾ así como una acción antiviral frente a coxsackievirus B3 ⁽⁸¹⁾.

La administración intragástrica de un extracto hidroalcohólico seco de raíz de rodiola (3% rosavinas y 1% salidrósido), administrado a dosis de 10, 15 y 20 mg/Kg atenúa el desarrollo y la expresión de la dependencia a la morfina

(administrada de forma subcutánea, 10 mg/Kg, dos veces al día durante seis días) y de los signos de abstinencia a la nicotina (20 mg/Kg) ⁽⁸²⁻⁸³⁾.

Indicaciones y posología

En el mercado existen preparados indicados para el alivio de los síntomas asociados al estrés y trabajo excesivo, tales como fatiga, agotamiento e irritabilidad. La Agencia Europea del Medicamento (EMA), en el borrador de la monografía de la raíz y rizoma de *Rhodiola rosea*, acepta su uso tradicional para el alivio de los síntomas de astenia, tales como fatiga y debilidad ⁽⁸⁴⁾.

La EMA establece una posología de 144-400 mg diarios, administrados de forma oral, referidos a un extracto seco (1,5-5:1), obtenido con etanol 67-70% (V/V) ⁽⁹⁾.

Según Khanum ⁽³⁾, la posología para la administración crónica durante varias semanas dependerá de la cuantificación en rosavinas del extracto utilizado, siendo recomendable la dosis diaria de 360-600 mg día para un extracto con un 1% de rosavinas, de 180-300 mg para un extracto con un 2%, y de 100-170 mg para un extracto con un 4% de rosavinas. También recomienda triplicar la dosis anterior cuando se trate de una administración única.

Evidencia clínica

La mayoría de los estudios clínicos de raíz de rodiola publicados (TABLA 1) se refiere a su eficacia sobre la función física y cognitiva y a la mejora de la condición mental en situaciones de fatiga ^(7, 19). Una revisión no sistemática verifica que el efecto adaptógeno de la raíz de rodiola se demuestra en situaciones de disminución del rendimiento causado por fatiga o sensación de debilidad y situaciones de estrés, incrementando la atención y en la resistencia ⁽⁷⁾. Además, según una revisión sistemática de los resultados obtenidos en estudios clínicos controlados (11 estudios), confirma que los preparados a base de raíz de rodiola pueden producir beneficios en el rendimiento físico y mental, y en determinadas situaciones de estrés; aunque en alguno de estos ensayos se echa en falta una mejor descripción del preparado utilizado ⁽⁸⁾. En la revisión publicada por Blomkvist *et al.* ⁽⁸⁵⁾, los autores concluyen que la evidencia sobre la eficacia de los preparados de rodiola es insuficiente. Sin embargo, esta revisión adolece de varios sesgos, ya que recoge únicamente ensayos que según los autores (a partir de consideraciones principalmente estadísticas) no poseen un protocolo satisfactorio, referidos mayoritariamente a un único tipo de preparado, excluyendo múltiples ensayos realizados con una calidad adecuada, e ignorando

otro tipo de limitaciones como la ausencia de descripción de los preparados en algunos ensayos.

Para la evaluación de los resultados, es importante tener en cuenta la intensidad del factor de estrés y la adecuada dosificación según se trate de administración única o un tratamiento crónico de varias semanas. En los ensayos sobre fatiga o rendimiento físico, el nivel de entrenamiento de las personas reclutadas y el tipo de ejercicio seleccionado, así como posibles estados de sobreentrenamiento, son también factores importantes para evidenciar el beneficio de una preparación de cualquier adaptógeno. Serán las condiciones más extremas, las que estarán relacionadas con situaciones de estrés de mayor intensidad, proporcionando un mayor margen para evidenciar un efecto homeostático. La capacidad física del sujeto determinará el umbral de lactato, momento en el que se produce un aumento brusco de la concentración de ácido láctico en el músculo, y determinará la intensidad de ejercicio a partir de la cual se desarrollaran componentes de fatiga, los cuales dificultaran el mantenimiento de dicha intensidad durante periodos prolongados. Del mismo modo, el efecto sobre los niveles de creatinina (CPK), marcador de daño y estrés muscular ⁽⁸⁶⁾, muestra una extensa variabilidad interindividual dependiendo del nivel de entrenamiento habitual y del tipo de ejercicio ⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾, estando relacionado en mayor medida con ejercicios que incluyan contracciones musculares excéntricas ⁽⁹⁰⁾. Como consecuencia, el estado de los sujetos, condicionado por su resistencia (fatiga acumulada, etc.) o el nivel de entrenamiento de los sujetos, además del factor estresante utilizado, son hechos a tener en cuenta cuando se realicen comparaciones entre distintos estudios.

Efecto sobre la función cognitiva

En un estudio controlado con placebo, con 85 sujetos con edades comprendidas entre 20 y 28 años, la administración de una dosis única (5-10 gotas) de tintura obtenida con etanol (40%) mostraba una mejora el rendimiento mental, reduciendo un 46% el número de errores en el test de Asimov, como mínimo durante 4 horas ⁽⁹¹⁾. Este mismo efecto fue observado con la administración de una dosis de 2,5 mg de salidrósido, en un estudio controlado con placebo, a simple ciego, con 46 sujetos, también en el mismo rango de edad de 20 a 28 años ⁽⁹²⁾.

Un estudio similar con 254 jóvenes con edades comprendidas entre 19 y 22 años, estudió la eficacia de dos preparados de *Rhodiola rosea* (20 gotas de tintura obtenida con etanol 40% y 0,3 g de otro extracto frente al grupo

Autor (ref)	Preparado	Diseño del estudio	Duración y dosis	Patología	Resultados	Efectos adversos
Abidov <i>et al.</i> , ⁽¹¹⁰⁾	Extracto (no especificado)	Doble ciego, controlado con placebo. 36 sujetos (12-24 años)	30 días antes del ejercicio y 6 después (60 mg/día)	Voluntarios sanos	Reducción de los niveles de proteína C-reactiva	No mencionados
Aksenova, ⁽⁹²⁾	Salidroside	Controlado con placebo, a simple ciego. 46 sujetos (20-28 años)	Dosis única (2,5 mg)	Voluntarios sanos	Mejora del rendimiento mental. Reducción de errores en el test de Asimov. Duración del efecto más de 4 horas.	-
Brystrisky <i>et al.</i> , ⁽¹¹⁴⁾	Extracto (no especificado)	Piloto, no controlado. 10 sujetos (34-55 años)	10 semanas (340 mg/día)	Desorden de ansiedad generalizado	Disminución de los síntomas según la escala de Hamilton	Leves o moderados (mareos y sequedad de boca)
Darbinyan <i>et al.</i> , ⁽⁸⁶⁾	Extracto SHR-5 (DER 2,5-5:1). Salidroside	Aleatorizado, cruzado, a doble ciego y controlado con placebo. 56 sujetos (media edad 26 años)	42 días. Dos semanas de tratamiento (Extracto: 170 mg/día y salidroside: 4,5 mg/día)	Fatiga aguda	Mejora significativa del índice de fatiga según 5 test diferentes	Ninguno
Darbinyan <i>et al.</i> , ⁽¹¹³⁾	Extracto SHR-5 (DER 2,5-5:1).	Aleatorizado, cruzado, a doble ciego y controlado con placebo. 89 pacientes (18-70 años)	42 días. (340 mg o 680 mg/día)	Depresión leve o moderada (21-31 según escala Hamilton)	Mejora de los síntomas de depresión.	Ninguno
De Bock <i>et al.</i> , ⁽¹⁰⁸⁾	Extracto (3% rosavina y 1% salidroside)	Aleatorizado, a doble ciego, cruzado y controlado con placebo. 24 sujetos (19-22 años)	Dosis única y tratamiento de 4 semanas (2 con tratamiento y dos con placebo). (200 mg/día)	Voluntarios sanos	Mejora la capacidad física tras la administración de la dosis única.	Ninguno
Edwards <i>et al.</i> , ⁽¹⁰⁰⁾	Extracto WS1375 (DER 1,5-5:1, 3% rosavinas)	Abierto, multicéntrico y no controlado. 101 sujetos (edad media 44 años)	4 semanas (400 mg/día)	Voluntarios sanos	Mejora tareas cognitivas y síntomas de fatiga	Leves. Incidencia 0,05/día
Fintelmann <i>et al.</i> , ⁽¹⁰³⁾	Extracto en combinación con vitaminas y minerales	No controlado. 120 sujetos (50-89 años)	12 semanas (200 mg/día)	Adultos con deficiencias físicas y cognitivas	Mejoras en todos los parámetros: agotamiento, descenso de la motivación, somnolencia, disminución de la libido, desórdenes del sueño y deficiencia cognitiva.	Ninguno
Komar <i>et al.</i> , ⁽⁸³⁾	Tintura (etanol 40%)	Controlado con tratamiento a base de tintura de menta. 254 jóvenes (19-22 años)	Dosis única (20 gotas)	Voluntarios sanos	Mejora del rendimiento mental. Reducción de errores en el test de Asimov. Incremento de la capacidad de trabajo y de la percepción. Duración del efecto más de 4 horas.	-

TABLA 1. Selección de estudios clínicos con preparados de la raíz o rizoma de *Rhodiola rosea*. DER: relación droga / extracto.Fuente: www.fitoterapia.net

Autor (ref)	Preparado	Diseño del estudio	Duración y dosis	Patología	Resultados	Efectos adversos
Marina <i>et al.</i> ⁽⁴⁰⁾	Extracto (no especificado). Tirozol	82 sujetos. Condiciones no especificadas.	Extracto (5 gotas) Tirozol (1, 5, 10 o 20 mg). Duración no especificada.	Voluntarios sanos	Mejora del rendimiento mental. Reducción de errores en el test de Asimov. Incremento de la memoria a corto plazo.	-
Olsson <i>et al.</i> ⁽⁹⁷⁾	Extracto SHR-5 (DER 2,5-5:1)	Aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. 60 sujetos (20-55 años)	4 semanas (576 mg/día)	Síndrome de fatiga	Reducción de los síntomas de fatiga (escala de agotamiento de Pine) y mejora de la atención (test CCPT-11)	Ninguno
Parisi <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁸⁾	Extracto (no especificado)	Comparado con placebo. 14 atletas	4 semanas	Atletas sanos	Disminución de los niveles de lactato y creatinina tras ejercicio intenso.	No mencionados
Schutgens <i>et al.</i> ⁽¹⁰²⁾	Extracto SHR-5 (DER 2,5-5:1)	Aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. 60 sujetos (edad media de 21 años)	7 días (288 mg/día)	Voluntarios sanos	Disminución del nivel de fatiga	No mencionados
Shevtsov <i>et al.</i> ⁽⁹⁵⁾	Extracto SHR-5 (DER 2,5-5:1)	Aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo. 161 adultos jóvenes (19-21 años)	Dosis única 370 mg y 555 mg	Voluntarios sanos	Mejora la percepción visual, la capacidad de memoria a corto plazo y la atención. Efecto antifatiga	Ninguno
Skarpanska-Stejnborn <i>et al.</i> ⁽¹¹¹⁾	Extracto (no especificado)	Estudio a doble ciego. 22 remeros profesionales	4 semanas (200 mg/día)	Atletas sanos	Incremento de la capacidad antioxidante plasmática	No mencionados
Spasov <i>et al.</i> ⁽⁹⁸⁾	Extracto SHR-5 (DER 2,5-5:1)	Aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. 60 estudiantes (17-19 años)	20 días (100 mg)	Voluntarios sanos	Durante el período de exámenes: Mejora la actividad física y mental y el bienestar general. No realiza análisis entre grupos.	Ninguno
Tudov ⁽¹⁰⁷⁾	Extracto (no especificado)	Aleatorizado, a simple ciego y controlado con placebo. 52 atletas (18-24 años)	Dosis única, 30 minutos antes del ejercicio (15 gotas)	Atletas sanos	Prolongación del trabajo en un 29%, únicamente cuando existía un estado previo de fatiga. Mejora del estado general y disminución del período de recuperación y mejor adaptación al ejercicio (pulso y presión sanguínea)	No mencionados
Wing <i>et al.</i> ⁽¹¹²⁾	Extracto (no especificado)	Aleatorizado, cruzado, a doble ciego y controlado con placebo. 15 sujetos (20-33 años)	7 días (447 mg, cuatro veces al día)	Voluntarios sanos	En condiciones de hipoxia (simulación altitud de 4600 m) disminuye la formación de radicales libres.	Ninguno
Zotova ⁽⁹¹⁾	Tintura (etanol 40%)	Controlado con placebo. 85 sujetos (20-28 años)	Dosis única (5-10 gotas)	Voluntarios sanos	Mejora del rendimiento mental. Reducción de errores en el test de Asimov. Duración del efecto más de 4 horas.	-

TABLA 1. Continuación.

Fuente: www.fitoterapia.net

control (tratamiento con una tintura de menta). Los resultados mostraron la mejora del rendimiento mental, con una reducción del número de errores en el test de Asimov, y el incremento de la capacidad de trabajo y de la percepción. Sin embargo no se describe el tipo de protocolo utilizado ni se realiza tratamiento estadístico de los datos ⁽⁹³⁾.

En otro ensayo donde también se utilizaba el test de Asimov y el estudio de la habilidad para memorizar párrafos, 82 voluntarios fueron tratados con 5 gotas de extracto de raíz de rodiola o con tirosol (1, 5, 10 o 20 mg). Con ambos tratamientos se observó una disminución del porcentaje de errores del 29-35% en comparación con el grupo control, y un incremento de la memoria a corto plazo ⁽⁹⁴⁾.

Más recientemente, se ha observado que la administración de 2-3 cápsulas de un preparado a base del extracto seco (2,5-5:1) de raíz de rodiola (SHR-5), obtenido con una primera extracción con etanol 70% y una segunda extracción con agua, 185 mg/cápsula) mejora la percepción visual, la capacidad de memoria a corto plazo y la atención en tests psicométricos. Se trata de un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, con 161 cadetes de edades comprendidas entre 19 y 21 años. Se observa también un significativo efecto antifatiga con ambas dosis ⁽⁹⁵⁾, especialmente con la más baja. El hecho de que una dosis inferior provoque un mejor beneficio que una superior puede atribuirse a diferentes explicaciones, incluyendo la propia retroalimentación de varios sistemas de señales ⁽⁷⁾. Algunos aspectos del trabajo, como la no demostración de la idoneidad del tratamiento estadístico o de algunas de las variables seleccionadas, que han sido criticados por Blomkvist *et al.* ⁽⁹⁵⁾, no invalidan los resultados obtenidos. Además, existen otros trabajos anteriores y posteriores con este mismo extracto que avalan su eficacia ⁽⁹⁶⁻⁹⁷⁾. El mismo extracto SHR-5 (576 mg/día) ha sido utilizado en un estudio clínico de fase III, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, de cuatro semanas de duración, en el que participaron 60 hombres y mujeres con edades comprendidas entre 20 y 55 años, diagnosticados con síndrome de fatiga. Los resultados han mostrado diferencias significativas a favor del tratamiento con el extracto en los síntomas de fatiga, según la escala de agotamiento de Pine, y en la atención, según el test CCPT-11 ⁽⁹⁷⁾.

Otros estudios han mostrado el efecto antifatiga de la administración de dosis repetidas de este extracto en condiciones de estrés ^(98, 99). En un estudio aleatorizado, cruzado, a doble ciego y controlado con placebo (n=56), la administración de 170 mg de extracto (4,5 mg de salidroside) durante dos semanas mejora significativamente el índice de fatiga

obtenido a partir de cinco tests diferentes ⁽⁹⁶⁾. En otro estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, la administración de 100 mg diarios de extracto, durante 20 días, mejora la actividad mental y física, así como el bienestar general, de 60 estudiantes de edades comprendidas entre 17 y 19 años, en época de exámenes. Sin embargo, según los propios autores la dosis utilizada es inferior a la óptima ⁽⁹⁸⁾. Según Blomkvist *et al.* ⁽⁹⁵⁾ algunos de los datos publicados en este último trabajo no coinciden con los presentados en el artículo original, del mismo año, en lengua rusa; hecho que da lugar a diferencias en las conclusiones presentadas por los mismos autores ⁽⁹⁹⁾.

Un estudio abierto, multicéntrico y no controlado, de cuatro semanas de duración, ha incluido 101 sujetos, con una media de edad de 44 años, tratados con 400 mg diarios de extracto de rodiola WS1375, con una relación droga-extracto (DER) de 1,5-5:1, titulado en un 3% de rosavinas. Los resultados muestran una mejora de los síntomas de fatiga y tareas cognitivas según diferentes tests utilizados y una buena tolerabilidad y seguridad ⁽¹⁰⁰⁾. Actualmente se está realizando otro ensayo multicéntrico para evaluar la seguridad y eficacia de la misma dosificación de este mismo extracto, que incluye 120 pacientes con síntomas de agotamiento ⁽¹⁰¹⁾. Además, en un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, la administración de 288 mg de extracto SHR-5, durante 7 días, disminuyó, aunque de forma no significativa la emisión de fotones (relacionados con las especies reactivas de oxígeno y con los procesos oxidativos) en la zona dorsal de ambas manos y de forma significativa el nivel de fatiga, en comparación con el grupo control ⁽¹⁰²⁾.

En adultos con deficiencias físicas y cognitivas, la administración de 200 mg de un extracto de rodiola (características no especificadas), en combinación con vitaminas y minerales (vitamina E, B₆, B₁₂, ácido fólico y magnesio), produce mejoras de forma dosis dependiente en todos los parámetros estudiados (agotamiento, descenso de la motivación, somnolencia, disminución de la libido, desórdenes del sueño y deficiencia cognitiva. Se trata de un estudio no controlado de 12 semanas de duración, con hombres y mujeres de edades comprendidas entre 50 y 89 años ⁽¹⁰³⁾.

Adicionalmente, la administración de dosis únicas de raíz de rodiola, en combinación con *Shisandra chinensis* (Turcz.) Baill. y raíz de eleuterococo (*Eleutherococcus senticosus* Maxim) (ADPT-232), mejora la atención y la velocidad la precisión de tareas cognitivas y la capacidad de trabajo de voluntarios sometidos a condiciones de estrés ⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾.

Mejora del rendimiento físico

La mayoría de estudios sobre el efecto de rodiola en la mejora física o fisiológica incluyen individuos sanos, principalmente atletas o sujetos entrenados, que realizaron diferentes tipos de ejercicio. Diversos estudios con atletas profesionales, publicados entre 1986 y 1999, han demostrado que la raíz de rodiola disminuye la severidad de la fatiga tras la práctica de un ejercicio físico intenso: estimulando los procesos anabólicos en los músculos esqueléticos, incrementando la resistencia durante el máximo ejercicio físico, reduciendo la acidosis muscular al disminuir los niveles de lactato y de amonio, y promoviendo la subsiguiente recuperación del sistema cardiovascular⁽³⁴⁾.

Un estudio aleatorizado, a simple ciego y controlado con placebo compara el efecto de diferentes adaptógenos, incluyendo la raíz de rodiola, sobre la capacidad de trabajo muscular de 52 atletas sanos, de edades comprendidas entre 18 y 24 años. El tratamiento fue administrado 30 minutos antes del ejercicio físico en bicicleta (modo sprint a máxima velocidad, durante 30 segundos). Los ensayos fueron realizados en ausencia o presencia de un estado previo de fatiga, y únicamente en este último caso se observó un efecto significativo de los tratamientos, especialmente con la administración de 15 gotas de un extracto de rodiola, que provocó la prolongación del trabajo en un 28%. Se observó una mejora del estado general del atleta y una disminución del período de recuperación, así como una mejora de la adaptación al ejercicio (del pulso y de la presión sanguínea)⁽¹⁰⁷⁾.

Un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, muestra el efecto de 200 mg de un extracto de *Rhodiola rosea* (3% rosarina y 1% salidroside), tras la administración única o durante 4 semanas, sobre la capacidad física, fuerza muscular, velocidad de movimientos y tiempo de reacción y atención en voluntarios jóvenes. El incremento del tiempo hasta el agotamiento únicamente se observa tras la administración de una dosis única⁽¹⁰⁸⁾. A pesar de que la falta de eficacia tras la administración crónica pueda parecer un resultado contradictorio, es necesario tener en cuenta que determinados parámetros, como el nivel de entrenamiento de las personas reclutadas y el nivel de estrés adicional que implica el ejercicio, son factores muy importantes para evidenciar un posible efecto adaptógeno. En este caso, además, los resultados también se puedan atribuir a una inapropiada dosificación⁽⁷⁾.

Otros estudios han mostrado resultados farmacodinámicos interesantes tras la administración crónica de preparados

de raíz de rodiola. El efecto sobre el rendimiento físico y el estado oxidativo de la administración crónica de un extracto no especificado de rodiola, durante cuatro semanas, en 14 atletas, ha sido estudiado en un ensayo comparado con placebo. El tratamiento produce una disminución de los niveles de lactato y creatincinasa (CPK) tras las sesiones de ejercicio intenso, mostrando una protección del músculo esquelético frente al daño que provoca la práctica de ejercicio hasta el agotamiento⁽¹⁰⁹⁾. Se trata de un efecto beneficioso ya que la capacidad para realizar un ejercicio de alta intensidad sin acumular ácido láctico retrasa o evita la aparición de la fatiga. Además, 60 mg diarios de un extracto de rodiola administrado durante los 30 días previos a la práctica de ejercicio físico intenso reduce significativamente los niveles de la proteína C-reactiva⁽¹¹⁰⁾.

En remeros profesionales, la administración de 200 mg diarios de un preparado de rodiola (datos no especificados), durante cuatro semanas, incrementa la capacidad antioxidante plasmática, en un estudio a doble ciego que incluyó 22 deportistas⁽¹¹¹⁾.

Adicionalmente, en un estudio aleatorizado, cruzado, a doble ciego y controlado con placebo, la suplementación durante siete días con 447 mg de una preparación de rodiola (datos no especificados), cuatro veces al día, ha sido estudiada en condiciones de hipoxia y estrés oxidativo. Quince voluntarios, de edades comprendidas entre 20 y 33 años, recibieron 3 sesiones separadas de 60 minutos de hipoxia, simulando las condiciones de altitud de 4600 m (13,6% de oxígeno y presión atmosférica de 633 mm Hg). Los resultados muestran que, en comparación con el grupo control, el tratamiento con rodiola no incrementa el estrés oxidativo y puede disminuir la formación de radicales libres tras la exposición a estas condiciones de hipoxia⁽¹¹²⁾.

Efecto sobre la depresión y ansiedad

El extracto de raíz de *Rhodiola rosea* SHR-5 (DER 2,5-5:1, obtenido con una primera extracción con etanol 70% y una segunda extracción con agua) ha sido estudiado en un ensayo de fase II, con pacientes diagnosticados con depresión leve o moderada, según el criterio DSM-IV. Fueron reclutados 89 hombres y mujeres de entre 18 y 70 años de edad, con un índice de depresión entre 21 y 31 según la escala de depresión de Hamilton (HAMD), y distribuidos en tres grupos de tratamiento (placebo y dos dosis de extracto correspondientes a 340 mg/día y 680 mg/día). El tratamiento con ambas dosis de extracto produjo una mejora en los síntomas de la depresión según la escala HAMD de

24,52 a 15,97 con la administración de 340 mg diarios, y de 23,79 a 16,72 con 680 mg diarios ⁽¹¹³⁾.

En un estudio piloto no controlado, 10 participantes (34-55 años), con síntomas de desorden de ansiedad generalizado (GAD), recibieron una dosis diaria de 340 mg de un extracto de rodiola no especificado, durante 10 semanas. Los resultados mostraron una disminución de los síntomas según la escala de ansiedad de Hamilton (HARS) ⁽¹¹⁴⁾.

Seguridad

En animales (ratón), la administración durante 28 días de un extracto acuoso de raíz de rodiola, con un contenido de 4,4% de salidroside, 5,1% de rosarina y 4,1% de rosavina, ha demostrado ser seguro a dosis de 50, 100 y 200 mg/Kg ⁽¹¹⁵⁾.

No se conocen efectos secundarios a las dosis recomendadas ⁽⁹⁾. Los estudios clínicos realizados evidencian la seguridad de los preparados de raíz de rodiola. Dosis mayores que las recomendadas en la monografía de la EMA, en tratamientos de más de un mes de duración, no han producido efectos secundarios destacables ^(97, 113).

Conclusiones

La raíz de rodiola se incluye dentro del grupo de adaptógenos y ha demostrado su eficacia en diferentes modelos experimentales frente a distintos factores de estrés, incluyendo la fatiga física, administrado a dosis única o tras la administración crónica durante varias semanas. Destaca también por su acción protectora celular y, en ensayos clínicos, su eficacia sobre la función física y cognitiva, principalmente en condiciones de fatiga, debilidad o situaciones de estrés, demostrando ser también un tratamiento seguro.

Referencias bibliográficas

- Brown RP, Gerberg PL, Ramazanov Z. Rhodiola rosea: a phytochemical overview. *HerbalGram* 2001; 56: 40-52.
- Li T, Zhang H. Identification and comparative determination of rhodionin in traditional Tibetan medicinal plants of fourteen Rhodiola species by high-performance liquid chromatography-photodiode array detection and electrospray ionization-mass spectrometry. *Chem Pharm Bull* 2008; 56 (6): 807-814.
- Khanum F, Singh A, Singh B. Rhodiola rosea: a versatile adaptogen. *Comprehensive Rev Food Sci Food Safety* 2005; 4: 55-62
- Linné C. *Materia Medica. Liber I. de Plantis*, Stockholm 1749: 168.
- Sparschuch H. *Pharmacopoea Svecia, Holmia 1775*: 39.
- Halldorsson B, Gransytjar. Stein AF. Copenhagen 1783 (reprinted in Akureyri 1983): 241-242.
- Panossian A, Wikman G, Sarris J. Rosenroot (Rhodiola rosea): Traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. *Phytomedicine* 2010; 17 (7): 481-493.
- Hung SK, Perry R, Ernst E. The effectiveness and efficacy of Rhodiola rosea L.: a systematic review of randomized clinical trials. *Phytomedicine* 2011; 18 (4): 235-244.
- EMA/HMPC/232091/2011. Community herbal monograph on Rhodiola rosea L., rhizome et radix. Draft. July 2011.
- Ming DS, Hillhouse BJ, Guns ES, Eberding A, Xie S, Vimalanathan S, Towers GH. Bioactive compounds from Rhodiola rosea. *Phytother Res* 2005; 19 (9): 740-743.
- Petsalo A, Jalonen J, Tolonen A. Identification of flavonoids of Rhodiola rosea by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2006; 1112 (1-2): 224-231.
- Ma G, Li W, Dou D, Chang X, Bai H, Satou T, et al. Rhodiosides A-E, monoterpene glycosides from Rhodiola rosea. *Chem Pharm Bull* 2006; 54 (8): 1229-1233.
- Ganzer M, Yayla Y, Khan IA. Analysis of the marker compounds of Rhodiola rosea L. (golden root) by reversed phase high performance liquid chromatography. *Chem Pharm Bull* 2001; 49 (4): 465-457. *State Pharmacopoeia of the USSR. Vol 2. Moscow: Medicina*; 1990: 364-366.
- Yousef GG, Grace MH, Cheng DM, Belolipov IV, Raskin I, Lila MA. Comparative phytochemical characterization of three Rhodiola species. *Phytochemistry* 2006; 67 (21): 2380-2391.
- Kucinskaite A, Poblocka-Olech L, Krauze-Baranowska M, Sznirowska M, Savickas A, Briedis V. Evaluation of biologically active compounds in roots and rhizomes of Rhodiola rosea L. cultivated in Lithuania. *Medicina* 2007; 43 (6): 487-494.
- Rohloff J. Volatiles from rhizomes of Rhodiola rosea L. *Phytochemistry* 2002; 59 (6): 655-661.
- Kelly GS. Rhodiola rosea: a possible plant adaptogen. *Altern Med Rev* 2001; 6 (3): 293-302.
- EMA/HMPC/102655/2007, Draft Reflection paper on the adaptogenic concept. 5 July 2007.
- Panossian A, Wagner H. Stimulating effect of adaptogens: an overview with particular reference to their efficacy following single dose administration. *Phytother Res* 2005; 19 (10): 819-838.
- Panossian A, Wikman G, Kaur P, Asea A. Adaptogens exert a stress-protective effect by modulation of expression of molecular chaperons. *Phytomedicine* 2009; 16 (6-7): 617-622.
- Jaggi AS, Bhatia N, Kumar N, Singh N, Anand P, Dhawan R. A review on animal models for screening potential anti-stress agents. *Neurol Sci* 2011; 32 (6): 993-1005.
- Zhu BW, Sun YM, Yun X, Han S, Piao ML, Murat Y, Tada M. Reduction of noise-stress-induced physiological damage by radices of Astragalus and Rhodiola: glycogen, lactic and cholesterol contents in liver of the rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2003; 67 (9): 1930-1936.
- Zhu BW, Sun YM, Yun X, Han S, Piao ML, Murata Y, Tada M. Resistance imparted by traditional Chinese medicine to the acute change of glutamic pyruvic transaminase, alkaline phosphatase and creatine kinase activities in rat blood caused by noise. *Biosci Biotechnol Biochem* 2004; 68 (5): 1160-1163.
- Panossian A, Hambardzumyan M, Hoyhagnissvan A, Wikman G. The adaptogens rhodiola and schizandra modify the response to immunization stress in rabbits by suppressing the increase of phosphorylated stress-activated protein kinase, nitric oxide and cortisol. *Drug Target Insights* 2007; 2: 39-54.

25. Mattioli L, Perfumi M. Rhodiola rosea L. extract reduces stress- and CRF-induced anorexia in rats. *J Psychopharmacol* 2007; 21 (7): 742-750.
26. Mattioli L, Funari C, Perfumi M. Effects of Rhodiola rosea L. extract on behavioural and physiological alterations induced by chronic mild stress in female rats. *J Psychopharmacol* 2009; 23 (2): 130-142.
27. Cifani C, Micioni Di B MV, Vitale G, Ruggieri V, Ciccioppo R, Massi M. Effect of salidroside, active principle of Rhodiola rosea extract, on binge eating. *Physiol Behav* 2010; 101 (5): 555-562.
28. Wiegand FA, Surinova S, Ytsma E, Langelaar-Makkinje M, Wikman G, Post JA. Plant adaptogens increase lifespan and stress resistance in *C. elegans*. *BioGerontology* 2009; 10 (1): 27-42.
29. Panossian A, Wikman G. Evidence-based efficacy of adaptogens in fatigue, and molecular mechanisms related to their stress-protective activity. *Curr Clin Pharmacol* 2009; 4 (3): 198-219.
30. Jafari M, Felgner JS, Busset II, Hutchili T, Khodayari B, Rose MR, Vince-Cruz C, Mueller LD. Rhodiola: a promising anti-aging Chinese herb. *Rejuvenation Res* 2007; 10(4):587-602.
31. Bayliak MM, Lushchak VI. The golden root, Rhodiola rosea, prolongs lifespan but decreases oxidative stress resistance in yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Phytomedicine* 2011; 18 (14): 1262-1268.
32. Mao GX, Wang Y, Qiu Q, Deng HB, Yuan LG, Li RG, Song DQ, Li YY, Li DD, Wang A. Salidroside protects human fibroblast cells from premature senescence induced by H₂O₂, partly through modulating oxidative status. *Mech Ageing Dev* 2010; 131 (11-12): 723-731.
33. Metha RK, Agnew MJ. Influence of mental workload on muscle endurance, fatigue, and recovery during intermittent static work. *Eur J Appl Physiol* 2011. Doi: 10.1007/s00421-011-2264-x.
34. Abidov M, Crendal F, Grachev S, Seifulla R, Ziegenfuss T. Effects of extracts from Rhodiola rosea and Rhodiola crenulata (Crassulaceae) roots on ATP content in mitochondria of skeletal muscles. *Bull Exp Biol Med* 2003; 136 (6): 585-587.
35. Perfumi M, Mattioli L. Adaptogenic and central nervous system effects of single doses of 3% rosavin and 1% salidroside Rhodiola rosea L. extract in mice. *Phytother Res* 2007; 21 (1): 37-43.
36. Lee FT, Kuo TY, Liou SY, Chien CT. Chronic Rhodiola rosea extract supplementation enforces exhaustive swimming tolerance. *Am J Chin Med* 2009; 37 (3): 557-572.
37. Huang SC, Lee FT, Kuo TY, Yang JH, Chien CT. Attenuation of long-term Rhodiola rosea supplementation on exhaustive swimming-evoked oxidative stress in the rat. *Chin J Physiol* 2009; 52 (5): 316-324.
38. Saratikov AS, Marina TF, Kaliko IM. The stimulating effect of Rhodiola rosea on the higher brain structures. *Newslett Sib Branch USSR Acad Sci* 1965; 8: 120-125.
39. Saratikov AS, Marina TF, Fisanova LL. Mechanism of action of salidroside on the metabolism of cerebral catecholamines. *Vopr Med Khim* 1978; 5: 624-621.
40. Marina TF, Mikhaleva LK, Suslov NI. Comparative effects of para-tyrosol and Rhodiola extract on the central nervous system. In Proceedings of a Joint Plenary Session of Pathophysiologists and Pharmacologists of Siberia and the Far East on Mechanisms of the Development of Pathological Processes. Kemerovo State University Press: Kemerovo, 1994: 66-68.
41. Marina TF. Effect of Rhodiola rosea extract on bioelectrical activity of the cerebral cortex isolated to a different extent from the brain. In Stimulants of the Central Nervous System, Saratikov AS (ed.). Tomsk State University Press 1968: Tomsk: 27-31.
42. Petkov VD, Yonkov D, Mosharoff A, Kambourova T, Alova L, Petkov VV. Effects of alcohol aqueous extract from Rhodiola rosea L. roots on learning and memory. *Acta Physiol Pharmacol* 1986; 12: 3-16.
43. Qu ZQ, Zhou Y, Zeng YS, Li Y, Chung P. Pretreatment with Rhodiola rosea extract reduces cognitive impairment induced by intracerebroventricular streptozotocin in rats: implication of anti-oxidative and neuroprotective effects. *Biomed Environ Sci* 2009; 22 (4): 318-326.
44. Palumbo DR, Occhiuto F, Spadaro F, Circosta C. Rhodiola rosea extract protects human cortical neurons against glutamate and hydrogen peroxide-induced cell death through reduction in the accumulation of intracellular calcium. *Phytother Res* 2011. Doi: 10.1002/ptr.3662.
45. Yu S, Shen Y, Liu J, Ding F. Involvement of ERK1/2 pathway in neuroprotection by salidroside against hydrogen peroxide-induced apoptotic cell death. *J Mol Neurosci* 2010; 40 (3): 321-331.
46. Chen X, Zhang Q, Cheng Q, Ding F. Protective effect of salidroside against H₂O₂-induced cell apoptosis in primary culture of rat hippocampal neurons. *Mol Cell Biochem* 2009; 332 (1-2): 85-93.
47. Guan S, Wang W, Lu J, Qian W, Huang G, Deng X, Wang X. Salidroside attenuates hydrogen peroxide-induced cell damage through a cAMP-dependent pathway. *Molecules* 2011; 16 (4): 3371-3379.
48. Zhang L, Yu H, Sun Y, Chen B, Tan C, Cao G, Wang Z. Protective effects of salidroside on hydrogen peroxide-induced apoptosis in SY5Y human neuroblastoma cells. *Eur J Pharmacol* 2007; 564 (1-3): 18-25.
49. Zhang L, Yu H, Zhao X, Lin X, Tan C, Tan C, Cao G, Wang Z. Neuroprotective effects of salidroside against beta-amyloid-induced oxidative stress in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Neurochem Int* 2010; 57 (5): 547-555.
50. Yu S, Liu M, Gu X, Ding F. Neuroprotection effects of salidroside in the PC12 cell model exposed to hypoglycemia and serum limitation. *Cell Mol Neurobiol* 2008; 28 (8): 1067-1078.
51. Shi TY, Feng SF, Xing JH, Wu YM, Li XQ, Zhang N, et al. Neuroprotective effects of salidroside and its analogue tyrosol galactoside against focal cerebral ischemia in vivo and H₂O₂-induced neurotoxicity in vitro. *Neurotox Res* 2011. DOI: 10.1007/s12640-011-9290-7.
52. Schriener SE, Avanesian A, Liu Y, Luesch Y, Luesch H, Jafari M. Protection of human cultured cells against oxidative stress by k without activation of antioxidant defenses. *Free Radic Biol Med* 2009; 47 (5): 577-584.
53. Wu YL, Lian LH, Jiang YZ, Nan JX. Hepatoprotective effects of salidroside on fulminant hepatic failure induced by D-galactosamine and lipopolysaccharide in mice. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61 (10): 1375-1382.
54. Wu T, Zhou H, Jin Z Bi S, Yang X, Yi D, Liu W. Cardioprotection of salidroside from ischemia/reperfusion injury by increasing N-

- acetylglucosamine linkage to cellular proteins. *Eur J Pharmacol* 2009; 613 (1-3): 93-99.
55. Wu YL, Piao DM, Han XH, Nan JX. Protective effects of salidroside against acetaminophen-induced toxicity in mice. *Biol Pharm Bull* 2008; 31 (8): 1523-1529.
56. Zhong H, Xin H, Wu LX, Zhu YZ. Salidroside attenuates apoptosis in ischemic cardiomyocytes: a mechanism through a mitochondria-dependent pathway. *J Pharmacol Sci* 2010; 114 (4): 399-408.
57. Zhang J, Liu A, Hou R, Zhang J, Jia X, Jiang W, Chen J. Salidroside protects cardiomyocyte against hypoxia-induced death: a HIF-1 α -activated and VEGF-mediated pathway. *Eur J Pharmacol* 2009; 607 (1-3):6-14.
58. Maslov LN, Lishmanov YB, Arbuov AG, Krylatov AV, Budankova EV, Konkovskaya YN, Burkova VN, Severova EA. Antiarrhythmic activity of phytoadaptogens in short-term ischemia-reperfusion of the heart and postinfarction atherosclerosis. *Bull Exp Biol Med* 2009; 147 (3): 331-334.
59. Li J, Fan WH, Ao H. Effect of rhodiola on expressions of Flt-1, KDR and Tie-2 in rats with ischemic myocardium. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2005; 25(5):445-8.
60. Maslov LN, Lishmanov YB. Cardioprotective and antiarrhythmic properties of *Rhodiola rosea* preparations. *Eksp Klin Farmakol* 2007; 70(5):59-67.
61. Chen QG, Zeng YS, Ou ZQ, Tang JY, Qin YJ, Chung P, et al. The effects of *Rhodiola rosea* extract on 5-HT level, cell proliferation and quantity of neurons at cerebral hippocampus of depressive rats. *Phytomedicine* 2009; 16 (9): 830-838.
62. van Diermen D, Marston A, Bravo J, Reist M, Carrupt PA, Hostettman K. Monoamine oxidase inhibition by *Rhodiola rosea* L. roots. *J Ethnopharmacol* 2009; 122 (2): 397-401.
63. Battistelli M, De Sanctis R, De Bellis R, Cucchiari L, Dachà M, Gobbi P. *Rhodiola rosea* as antioxidant in red blood cells: ultrastructural and hemolytic behaviour. *Eur J Histochem* 2005; 49 (3): 243-254.
64. De Sanctis R, De Bellis R, Scesa C, Mancini U, Cucchiari L, Dachà M. In vitro prospective effect of *Rhodiola rosea* extract against hypochlorous acid-induced oxidative damage in human erythrocytes. *Biofactors* 2004; 20 (3): 147-159.
65. Calcabrini C, De Bellis R, Mancini U, Cucchiari L, Potenza L, De Sanctis R, et al. *Rhodiola rosea* ability to enrich cellular antioxidant defences of cultured human keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 2010; 302 (3): 191-200.
66. Chen TS, Liou SY, Chang YL. Antioxidant evaluation of three adaptogen extracts. *Am j Chin Med* 2008; 36 (6): 1209-1217.
67. Qian EW, Ge DT, Kong SK. Salidroside promotes erythropoiesis and protects erythroblasts against oxidative stress by up-regulating glutathione peroxidase and thioredoxin. *J Ethnopharmacol* 2011; 133 (2): 308-314.
68. Guan S, Feng H, Song B, Guo W, Xiong Y, Huang G, et al. Salidroside attenuates LPS-induced pro-inflammatory cytokine responses and improves survival in m urine endotoxemia. *Int Immunopharmacol* 2011; 11 (12): 2194-2199.
69. Pooja, Bawa AS, Khanum F. Anti-inflammatory activity of *Rhodiola rosea*, "a second-generation adaptogen". *Phytother Res* 2008; 23 (8): 1099-1102.
70. Guan S, He J, Guo W, Wei J, Lu J, Deng X. Adjuvant effects of salidroside from *Rhodiola rosea* L. on the immune responses to ovalbumin in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2011; 33 (4): 738-743.
71. Majewska A, Hoser G, Furmanowa M, Urbanska N, Pietrosiuk A, Zobel A, et al. Antiproliferative and antimitotic effect, S phase accumulation and induction of apoptosis and necrosis after treatment of extract from *Rhodiola rosea* rhizomes on HL-60 cells. *J Ethnopharmacol* 2006; 103 (1): 43-52.
72. Hu X, Lin S, Yu D, Qiu S, Zhang X, Mei R. A preliminary study: the anti-proliferation effect of salidroside on different human cancer cell lines. *Cell Biol Toxicol* 2010; 26 (6): 499-507.
73. Sun C, Wang Z, Zheng Q, Zhang H. Salidroside inhibits migration and invasion of human fibrosarcoma HT1080 cells. *Phytomedicine* 2011. Doi: 10.1010/j.phymed.2011.09.070.
74. Liu Z, Li X, Simonieau AR, Jafari M, Zi X. *Rhodiola rosea* extracts and salidroside decrease the growth of bladder cell lines via inhibition of the mTOR pathway and induction of autophagy. *Mol Carcinog* 2011. Doi: 10.1002/mc.20780.
75. Hu X, Zhang X, Qiu S, Yu D, Lin S. Salidroside induces cell-cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 398 (1): 62-67.
76. Li HB, Ge YK, Zheng XX, Zhang L. Salidroside stimulated glucose uptake in skeletal muscle cells by activating AMP-activated protein kinase. *Eur J Pharmacol* 2008; 588 (2-3): 165-169.
77. Kim SH, Hyun SH, Choung SY. Antioxidative effects of Cinnamon cassia and *Rhodiola rosea* extracts in liver of diabetic mice. *Biofactors* 2006; 26 (3): 209-219.
78. Kwon YI, Jang HD, Shetty K. Evaluation of *Rhodiola crenulata* and *Rhodiola rosea* for management of type II diabetes and hypertension. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006; 15 (3): 425-432.
79. Kobayashi K, Yamada K, Murata T, Hasegawa T, Takano F, Koga K, Fushiya S, Batkhuu J, Yoshiza F. Constituents of *Rhodiola rosea* showing inhibitory effect on lipase activity in mouse plasma and alimentary canal. *Planta Med* 2008; 74 (14): 1716-1719.
80. Li T, Xu G, Wu L, Sun G. Pharmacological studies on the sedative and hypnotic effect of salidroside from the Chinese medicinal plant *Rhodiola sachalinensis*. *Phytomedicine* 2007; 14 (9): 601-604.
81. Wang H, Ding Y, Zhou J, Sun X, Wang S. The in vitro and in vivo antiviral effects of salidroside from *Rhodiola rosea* L. against coxsackievirus B3. *Phytomedicine* 2009; 16 (2-3): 146-155.
82. Mattioli L, Perfumi M. Effects of *Rhodiola rosea* L. extract on acquisition and expression of morphine tolerance and dependence in mice. *J Psychopharmacol* 2011; 25 (3): 411-420.
83. Mattioli L, Perfumi M. Evaluation of *Rhodiola rosea* L. extract on affective and physical sign of nicotine withdrawal in mice. *J Psychopharmacol* 2011; 25 (3): 402-410.
84. EMA/HMPC/232100/2011. Assessment report on *Rhodiola rosea* L., rhizome et radiz. July 2011b.
85. Blomkvist J, Taube A, Larhammar D. Perspective on Roseroot (*Rhodiola rosea*) studies. *Planta Med* 2009; 75 (11): 1187-1190.
86. Brancaccio P, Lippi G, Maffulli N. Biochemical markers of muscular damage. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48 (6): 757-767.
87. Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli FM. Creatine kinase monitoring in sport medicine. *Br Med Bull* 2007; 81-82: 209-230.

88. Brancaccio P, Maffulli N, Buonauro R, Limongelli FM. Serum enzyme monitoring in sports medicine. *Clin Sports Med* 2008; 27 (1): 1-18.
89. Karamizrak SO, Ergen E, Töre IR, Akgün N. Changes in serum creatine kinase, lactate dehydrogenase and aldolase activities following supramaximal exercise in athletes. *J Sports Med Phys Fitness* 1994; 34 (2): 141-146.
90. Noakes TD. Effect of exercise on serum enzyme activities in humans. *Sports Med* 1987; 4 (4): 245-267.
91. Zotova MI. The effect of *Rhodiola rosea* extract on mental working activity in man. In Collection of Reports at 3rd Scientific Conference of Physiologist, Biochemists and Pharmacologist of Western Siberia, Tomsk, 1965: 298-299.
92. Aksenova RA, Zotova MI, Nekhoda MF, Cherdintsev SG. Comparative characteristics of the stimulating and adaptogenic effects of *Rhodiola rosea* preparations. In Stimulants of the Central Nervous System, Saratikov AS (ed.) Vol 2, Tomsk University Press, 1968: Tomsk, 3-12.
93. Komar VV, Kit SM, Sitschuk LV, Stischuk VM. The effect of carpatian *Rhodiola rosea* on human mental activity. *Famatsevitsheskiy Zh* 1981; 4: 62-64
94. Marina TF, Alekseeva LP. Effect of *Rhodiola rosea* extract on electroencephalograms in rabbit. In Stimulants fo the Central Nervous System, Saratikov AS (ed.). Tomsk State University Press 1968: Tomsk: 22-26.
95. Shevtsov VA, Zholus BI, Shervarly VI, Vol'skij VB, Korovin YP, Khristich MP, et al. A randomized trial of two different doses of a SHR-5 *Rhodiola rosea* extract versus placebo and control of capacity for mental work. *Phytomedicine* 2003; 10 (2-3): 95-105.
96. Darbinyan V, Kteyan A, Panossian A, Gabrielian E, Wikman G, Wagner H. *Rhodiola rosea* in stress induced fatigue – a double blind cross-over study of a standardized extract SHR-5 with a repeated low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty. *Phytomedicine* 2000; 7 (5): 365-371.
97. Olsson EM, von Schéele B, Panossian AG. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the standardized extract SHR5 of the roots of *Rhodiola rosea* in the treatment of subjects with stress-related fatigue. *Planta Med* 2009; 75 (2): 105-112.
98. Spasov AA, Wikman GK, Mandrikov VB, Mironova IA, Neumoin VV. A double-blind, placebo-controlled pilot study of the stimulating and adaptogenic effect of *Rhodiola rosea* SHR-5 extract on the fatigue of students caused by stress during an examination period with a repeated low-dose regimen. *Phytomedicine* 2000; 7 (2): 85-89.
99. Spasov AA, Mandrikov VB, Mironova IA. Effect of Rhodaxon preparation on the psychophysiological and physical adaptations of students to learning load. *Eksp Klin Pharmacol* 2000b; 63: 76-78.
100. Edwards D, Heufelder A, Mühlhoff J. *Rhodiola rosea* extract WS 1375 is effective and safe in the treatment of life-stress symptoms. (Trial N° 578001.01.010 – 2009) Chipping Norton, Oxon.
101. ISRCTN. Evaluating the efficacy and safety of *Rhodiola rosea* extract WS 1375 inpatients with burnout symptoms. <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN31235821>. 2011
102. Schutgens FW, Neggi P, van Wijk EP, van Wijk R, Wikman G, Wiegant FA. The influence of adaptogens on ultraweak biophoton emission: a pilot-experiment. *Phytother Res* 2009; 23 (8): 1103-1108.
103. Fintelmann V, Gruenwald J. Efficacy and tolerability of a *Rhodiola rosea* extract in adults with physical and cognitive deficiencies. *Adv Ther* 2007; 24 (4): 929-939.
104. Aslanyan G, Amroyan E, Gabrielyan E, Nylander M, Wikman G, Panossian A. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of single dose effects of ADAPT-232 on cognitive functions. *Phytomedicine* 2010; 17 (7): 494-199.
105. Bogatova RI, Shlyakova LV, Salnitsky VP, Wikman G. Evaluation of the effect of single take of a phytoadaptogen on human subject work ability during long isolation. *Aerospace Environ Med* 1997; 31 (4): 51-54.
106. Bogatova RI, Malozemov Vv. Experimental research on estimation of influence of single dose of phytoadaptogens on short memory. The Report on ADAPT 232. Institute of Medical and Biological Problems (IMBP): Moscow 1994: 1-151.
107. Tudov SF. Comparative characteristics of the effect of some CNS stimulants on muscular capacity on men. In Stimulants of the Central Nervous System, Saratikov AS (ed.) Tomsk University Publishing Press, 1968: Tomsk 156-161.
108. De Bock K, Elinde BO, Ramaekers M, Hespei P. Acute *Rhodiola rosea* intake can improve endurance exercise performance. *Int J Sports Nutr Exerc Metab* 2004; 14 (3): 298-307.
109. Parisi A, Tranchita E, Duranti G, Ciminelli E, Quaranta F, Ceci R, Cerulli C, Borriore P, Sabatini S. Effects of chronic *Rhodiola rosea* supplementation on sport performance and antioxidant capacity in trained male: preliminary results. *J Sports Med Phys Fitness* 2010; 50 (1): 57-63.
110. Abidov M, Grachev S, Seifulla R, Ziegenfuss TN. Extract of *Rhodiola rosea* radix reduces the level of C-reactive protein and creatinini kinase in the blood. *Bull Exp Biol Med* 2004; 138 (1): 63-64.
111. Skarpanska-Stejnborn A, Pilaczynska-Szczesniak L, Basta P, Deskur-Smielecka E. The influence of supplementation with *Rhodiola rosea* L. extract on selected redox parameters in professional rowers. *Int j Sport Nutr Exerc Metab* 2009; 19 (2): 186-199.
112. Wing SL, Askew EW, Luetkemeier MJ, Ryuiin DT, Kaminori GH, Grisson CK. Lack of effect of *Rhodiola* or oxygenated water supplementation on hypoxemia and oxidative stress. *Wilderness Environ Med* 2003; 14 (1): 9-16.
113. Darbinyan V, Aslansyan G, Amroyan E, Gabrielyan E, Malmström C, Panossian A. Clinical trial of *Rhodiola rosea* L. extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression. *Nord J Psychiatry* 2007; 61 (5): 343-348.
114. Brystritsky A, Kerwin L, Fergusner JD. A pilot study of *Rhodiola rosea* (Rhodax) for generalized anxiety disorder (GAD). *J Altern Complement Med* 2008; 14 (2): 175-180.
115. Chou Lin SS, Chin LW, Chao PC, Lai YY, Lin LY, Chou MC, Wei JC, Yang CC. In vivo Th1 and Th2 cytokine modulation effects of *Rhodiola rosea* standardized solution and its major constituent salidroside. *Phytother Res* 2011; 25 (11): 1604-1611.