

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ФЛАВОЛИГНАНОВ**Щекатихина А.С.***Белорусский Государственный Университет, Минск, Республика Беларусь*

Загрязнение окружающей среды различными поллютантами: радионуклидами, нитросоединениями, пестицидами и другими токсичными веществами приводит к появлению их в пищевых продуктах, вместе с которыми они могут попадать во внутреннюю среду организма. Как показали эпидемиологические наблюдения и статистические исследования последних десятилетий, загрязненные чужеродными веществами продукты питания, а также несбалансированность диеты, оказывают отрицательное воздействие на здоровье населения. Об этом свидетельствует рост сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, эндокринных, онкологических заболеваний и заболеваний обмена веществ среди населения в индустриально развитых странах. [1].

После попадания в организм человека чужеродные вещества обезвреживаются в печени. В этом органе пищеварительной системы синтезируются новые соединения, обезвреживаются токсические вещества и реализуются ряд других функций [2, 3]. Именно поэтому при возникновении патологических процессов в печени, происходят серьезные нарушения метаболизма в целом. Многие болезни печени, заканчивающиеся выздоровлением, оставляют «след» метаболических нарушений, которые сохраняются на многие годы и нередко требуют лекарственной коррекции [4].

Патогенетические механизмы повреждения печени многообразны. Однако все они приводят к достаточно ограниченному набору патологических процессов: повреждению клеток печени, которое сопровождается воспалительной реакцией, цитолизом и развитием фиброза [5]. К основным заболеваниям печени (гепатопатиям) относят: жировую инфильтрацию печени (капельки жира откладываются в гепатоцитах и повреждают их); острый гепатит (вирусная инфекция ведет к возникновению воспалительного процесса в гепатоцитах); хронический гепатит (часто возникает вследствие неизлечимого гепатита, вызванного вирусами, токсическими веществами); цирроз печени [6, 7]. В последнее время наблюдается рост гепатопатий о чем свидетельствует увеличение потребления желчегонных и гепатозащитных лекарственных средств [1].

Наиболее часто гепатопатии возникают при действии химических соединений, многие из которых нашли широкое применение в разных отраслях промышленности. Среди ксенобиотиков, вызывающих гепатопатии, важное место занимают лекарственные препараты. Все чужеродные соединения можно разделить на две группы. В первую группу входят вещества, проявляющие прямое токсическое действие на печень и организм в целом. Вторую группу составляют вещества, которые становятся токсичными в процессе их метаболизма. Характерной тенденцией обмена всех ксенобиотиков, является ускорение их элиминации из внутренней среды, благодаря введению полярных групп и увеличению гидрофильности химических соединений. Увеличение гидрофильности чужеродных веществ также происходит за счет конъюгации молекул с водорастворимыми лигандами. Однако, несмотря на наличие в гепатоцитах большого количества мультиферментных комплексов, обеспечивающих многообразные пути метаболической биотрансформации ксенобиотиков, некоторые из метаболитов являются токсичными и могут приводить к ряду патологий.

Биотрансформация ксенобиотиков происходит в две фазы. В результате реакций первой фазы (окисление, восстановление или гидролиз) в молекулу ксенобиотика вводятся полярные группы, а в ходе второй фазы (конъюгация) происходит ассоциация чужеродного вещества с эндогенными гидрофильными молекулами [8].

Первая фаза биотрансформации ксенобиотиков протекает в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов. Наиболее распространенными реакциями

этой фазы являются реакции окисления. Одной из реакций микросомального окисления является гидроксилирование ксенобиотика, которое протекает по монооксигеназному типу, в ходе которого происходит восстановление до воды одного атома кислорода, а затем внедрение второго атома кислорода в молекулу субстрата. Монооксигеназное окисление осуществляется мультиферментной системой, в состав которой входят: цитохромы Р-450, цитохром Р-450-редуктаза, цитохром b_5 [7, 8]. Многие ксенобиотики могут индуцировать увеличение содержания цитохрома Р-450, что может приводить к повышению образования токсичных метаболитов лекарственных соединений (рисунок 1).

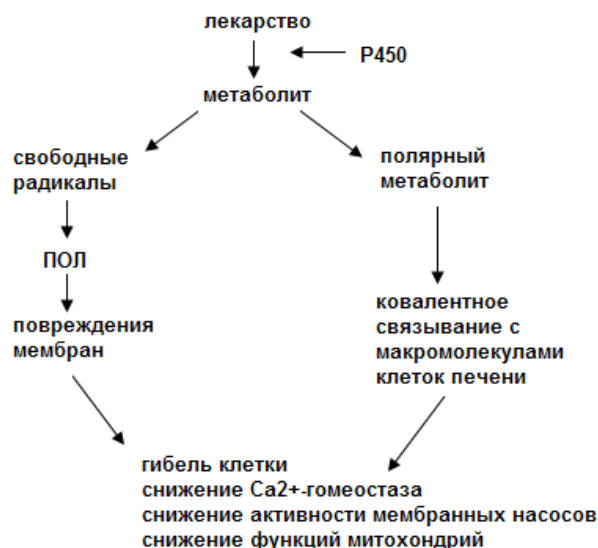
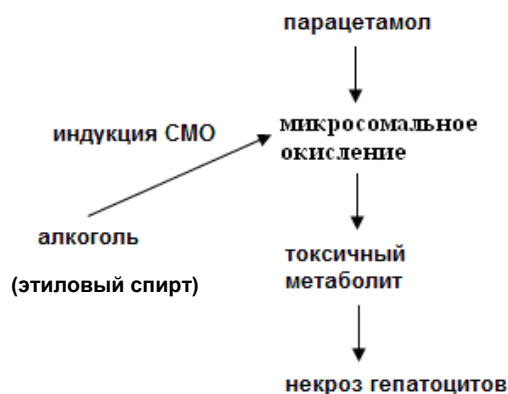


Рисунок 1 - Механизмы цитотоксического действия метаболитов лекарственных средств на печень [7]

Можно привести несколько примеров токсического действия химических соединений.

1. Четыреххлористый углерод. Повреждение печени обусловлено токсичным метаболитом, который действует на цитохром Р-450. Его действие усиливается индукторами ферментов, например этиловым спиртом, барбитуратами и ослабляется при белковом голодании, приводящем к снижению активности ферментов, метаболизирующих лекарства.

2. Парацетамол. Полярный метаболит парацетамола (N-ацетил-p-бензохинонимин) связывается в печени преимущественно с глутатионом. Когда запасы глутатиона истощаются, метаболит парацетамола арилирует нуклеофильные макромолекулы, необходимые для жизнедеятельности гепатоцитов, вызывая, таким образом, некроз печени (рисунок 2).



СМО – система микросомальных оксидаз.

Рисунок 2 - Механизмы цитотоксического действия метаболитов парацетамола на печень [7]

3. Алкоголь индуцирует синтез цитохрома Р-450-3А, который увеличивает образование токсичных метаболитов парацетамола и таким образом усугубляет некроз печеночных клеток (рисунок 3).

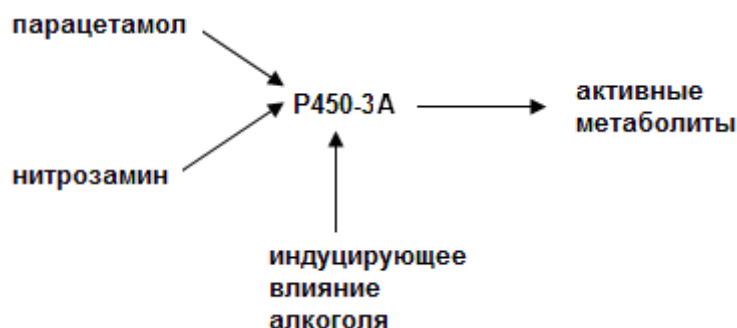


Рисунок 3 - Механизмы индуцирующего действия алкоголя на печень [7]

Индукция цитохрома Р-450-3А ведет не только к ускорению биотрансформации лекарственных соединений, но и других ксенобиотиков, метаболиты которых способны вызывать онкологические заболевания (нитрозамин).

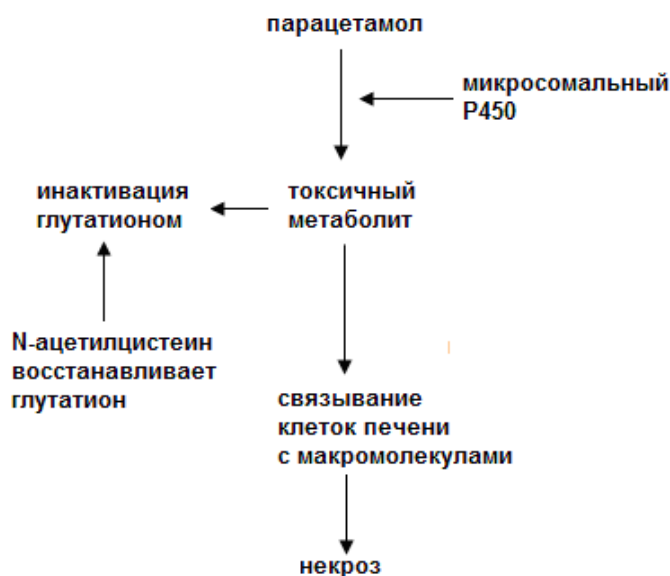


Рисунок 4 - Механизм повреждения печени парацетамолом и защитное действие N-ацетилцистеина [7].

В реакциях второй фазы ксенобиотики конъюгируют с гидрофильными эндогенными соединениями. В результате общая гидрофильность увеличивается настолько, насколько необходимо для быстрого выведения вещества из организма. Среди реакций конъюгации наиболее важными являются реакции образования глюкуронидов. Реакции второй фазы биотрансформации локализованы в различных компартментах клеток [7, 8].

Таким образом, биотрансформация ксенобиотиков может приводить к образованию активных метаболитов, способных вызывать ряд патологических изменений в гепатоцитах.

Выделяют пять основных механизмов, ведущих к гибели гепатоцитов.

1. Повреждения плазматической мембраны и нарушения цитоскелета. Они могут быть вызваны экстрацеллюлярными детергентами или порообразующими белками (система

комплемента, перфорин цитотоксических лимфоцитов, альфа-токсин бактерий). Этот процесс сопровождается выходом ферментов цитозоля гепатоцитов (аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа и др.) в кровь.

2. Дисфункция митохондрий. Она выражается в повреждении митохондриальной мембраны и как следствие механизмов окислительного фосфорилирования, что приводит к истощению резервов АТФ.

3. Утрата внутриклеточного ионного гомеостаза – наиболее ранний признак цитотоксичности ксенобиотиков. Об этом свидетельствует повышение концентрации ионов натрия, кальция и уменьшение ионов калия в цитозоле. Повышение концентрации ионов кальция приводит к повреждениям цитоскелета и индукции повреждений клеточных мембран.

4. Активация ферментов деградации веществ (протеиназы, нуклеазы, фосфолипазы и др.) ведет к повреждению мембран, высвобождению арахидоновой кислоты или фрагментации ДНК.

5. Окислительный стресс в результате несоответствия прооксидантных и антиоксидантных ресурсов клетки. Активные формы кислорода: супероксидный радикал, гипохлорит, синглетный кислород, пероксирадикалы, гидроксильный радикал – основные активные радикалы, способные вызвать некротические повреждения в гепатоцитах (рисунок 5).

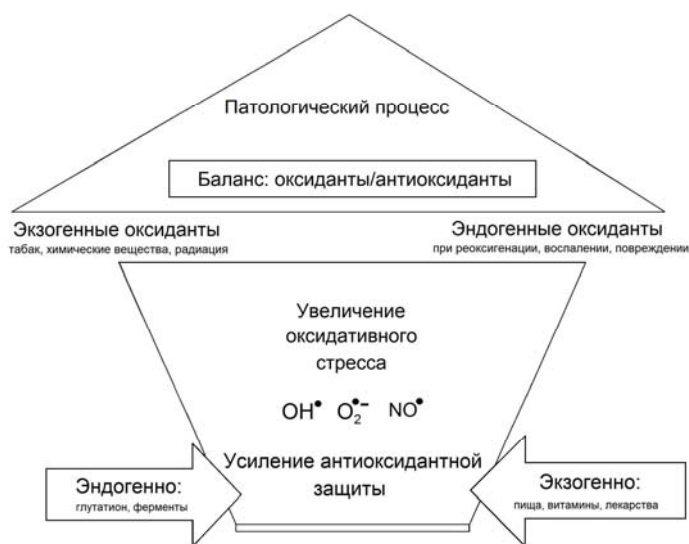


Рисунок 5 – Образование и разрушение активных форм кислорода в тканях [3].

Считается, что выраженность токсического поражения печени, а также механизмы ее возникновения определяются балансом между тремя основными факторами: степенью образования токсических метаболитов, механизмом их токсического действия, а также защитным потенциалом самой печени [2, 3]. Нарушение этого баланса на уровне образования и обезвреживания токсических метаболитов в сторону увеличения последних происходит при: ковалентном связывании метаболитов с различными молекулами; перекисном окислении липидов; недостатке глутатиона; окислении тиолов в белках [2, 3].

Следует отметить, что практически все патологические процессы в печени независимо от их генеза являются следствием повреждения клеточных мембран и органелл гепатоцитов, которое влечет за собой расстройство функций самих клеток [6]. В связи с этим можно сделать вывод об универсальности основных звеньев различных поражений печени, что позволяет использовать достаточно близкую патогенетическую терапию, основу которой могут составлять лекарственные средства с направленным действием на гепатоциты [2].

Комплексная терапия заболеваний печени включает два основных направления: этиотропное и патогенетическое. Этиотропная терапия направлена на подавление патологического возбудителя, его элиминацию и санацию организма. В клинической практике эту терапию применяют при вирусных гепатитах с парентеральным механизмом заражения. Патогенетическая терапия нацелена на адекватную фармакологическую коррекцию всех звеньев патогенеза [2].

В целом, арсенал лекарственных средств, применяемых для фармакологической коррекции различных заболеваний органов гепатобилиарной системы, насчитывает более 1000 наименований. В зависимости от этиологии, особенностей патогенетических процессов и их клинических проявлений все используемые лекарственные средства условно можно разделить на следующие группы [2].

- 1 Средства, влияющие на процессы тканевого обмена (витамины, аминокислоты и гидролизаты белков, пептиды, стероидные и нестероидные анаболики, адаптогены).
- 2 Средства, повышающие дезинтоксикационную функцию печени и других органов (адсорбенты, антидоты, индукторы I и II фазы детоксикации).
- 3 Желчегонные средства.
- 4 Противовирусные и антимикробные средства.
- 5 Иммуномодуляторы.
- 6 Противовоспалительные препараты (стероидные и нестероидные).
- 7 Ингибиторы и индукторы микросомальных систем, осуществляющих метаболизм ксенобиотиков.
- 8 Антиоксиданты.
- 9 Гепатопротекторы.

Среди такого многообразия препаратов следует обратить внимание на сравнительно небольшую группу лекарственных средств, которые оказывают избирательное действие непосредственно на печень – гепатопротекторы.

Гепатопротекторы – собирательный термин, который включает в себя название группы гепатозащитных средств, предназначенных для нормализации функции и метаболизма печени при ее повреждениях [2, 3, 9]. Не являясь этиотропными средствами, гепатопротекторы обладают патогенетической направленностью, препятствующей воздействию на печень повреждающих факторов [9]. Основные требования к идеальному гепатопротектору были сформулированы R.Preisig в 1970 г.: «высокая абсорбция, эффект «первого прохождения» через печень, способность предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений или связывать их, способность оказывать противовоспалительный эффект, антифибротические свойства, стимуляция регенерации печени, естественный метаболизм при патологии печени, экстенсивная энтерогепатическая циркуляция, отсутствие токсичности» [9, 10]. Согласно этим требованиям конечной целью применения таких препаратов являются уменьшение воспалительных и дистрофических изменений в печени, усиление репаративных процессов в гепатоцитах, ослабление фиброгенеза, уменьшение гистологических изменений ткани печени и как следствие – снижение риска формирования осложнения печеночных заболеваний [9]. В настоящее время существует большое количество гепатопротекторных препаратов, как природных, так и синтетических. В целом преобладающее использование имеют средства растительного происхождения – до 54 %, на фосфолипидные препараты приходится до 16 %, а на другие средства (синтетические, органолепептиды, препараты аминокислот) – до 30 % от общего количества «истинных» гепатозащитных средств [10]. Однако, несмотря на большое количество гепатопротекторных препаратов, использующихся в медицинской практике, ни один из них не удовлетворяет в полной мере требованиям «идеального гепатопротектора».

Из выше сказанного можно сделать вывод, что гепатопротекторный эффект будут проявлять различные фармакологические средства, улучшающие метаболические процессы в организме, ингибирующие перекисное окисление липидов, обладающие антигипотоксической активностью, защищающие митохондриальные и микросомальные ферменты от повреждения, замедляющие синтез коллагена и повышающие активность коллагиназы. В связи с этим, группа гепатозащитных средств гетерогенна и включает вещества различного химического строения с разнонаправленным действием на метаболические процессы.

Классификация гепатопротекторов по происхождению [4, 9, 11].

1. Гепатопротекторы растительного происхождения:
 - а) содержащие флавоноиды расторопши пятнистой (Карсил, Легалон, Силибор, Лепротек, Силимарин, Силимар, Силегон);
 - б) природные или полусинтетические флавоноиды других растений (Трансгепар, Гепанорм, Калифен, Катерген, Диквертин, Хофитол, ЛИВ.52 и др.);
 - в) эссенциальные фосфолипиды – производные бобов сои, семян подсолнечника (Эссенциале, Эсливер, Ливолин, Фосфолип, Эссенциале Н, Липостабил, Липофен, Липофарм Н, Липин, Эплир);
 - г) глицирризиновую кислоту, получаемую из корня солодки обыкновенной (Неомиофаген).
2. Препараты животного происхождения (органопрепараты):
 - а) органопрепараты животного происхождения – производные гепатоцитов свиньи (Гепатосан, Эрбисол, Сирепар, Витогепат, Вигератин, Тропофар);
 - б) препараты урсодегидроксихолевой кислоты (УДХК: Урсофальк, Урсосан).
3. Препараты метаболического действия (адеметионин орнитин; липоевая кислота, Эспа-липон, Тиогамма, Бетаин, Гептрал, Гепасол А, Орнитина аспартат, Орницетил, Глутаргин, Гепамерц, Липамид, Тиоктацид).
4. Селеносодержащие препараты (селенит натрия, пиперидидний(диалкил)селенофосфат).
5. Синтетические препараты (Эрисод, Орготеин, Антраль, Тиотриазолин, Зиксорин (флумединол)).
6. Комбинированные гепатопротекторы (Фосфоглив: эссенциальные фосфолипиды и глицирризиновая кислота; Гепабене: силибинин и флавоноиды дымянки аптечной; Сибектан: сухой экстракт пижмы, плодов расторопши пятнистой, травы зверобоя, листьев березы; Гепатофальк: экстракты плодов расторопши пятнистой, травы и корня чистотела большого, корневища тумерика яванского и др.).

Наиболее широким спектром активностей в отношении большого круга заболеваний, а также многообразием механизмов, лежащих в основе гепатопротекторного действия отличаются лекарственные препараты на основе веществ флавоноидной природы [12]. Именно поэтому они являются лидерами в терапии заболеваний печени. Биофлавоноиды – природные вещества растительного происхождения, имеющие флавоновое ядро как основной компонент химической структуры. Повсеместное использование лекарственных препаратов на их основе обусловлено выраженными антирадикальными свойствами. Установлено, что флавоноиды способны препятствовать или снижать повреждения клеточных компонентов, возникающие в процессе окисления чужеродных веществ в живых системах [2, 3].

Наиболее изучены и широко предлагаются к клиническому использованию препараты, содержащие в качестве основного действующего вещества силимарин. Силимарин представляет собой экстракт, выделенный из плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum* (L.)), состоящий из семи изомеров флаволигнанов [9].

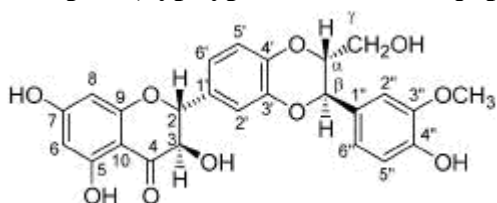
Родиной расторопши пятнистой (*Silybum marianum* (L.) Gaertn., сем. Compositae) принято считать Средиземноморье. Однако она также встречается по всей Европе, Индии, Китае, Африке, Австралии, на юге и центральной европейской частей России, в Украине,

в Западной Сибири, на Кавказе, в Средней Азии, в Беларуси распространена редко. Для создания лекарственной сырьевой базы в Республике Беларусь ведется промышленное культивирование расторопши пятнистой.

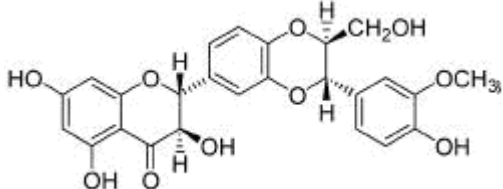
Для производства лекарственных препаратов и БАД используют зрелые плоды растения, из которых получают экстракты и концентрированные вытяжки флавоноидных фракций растения (силимарин) [13, 14]. Сухие семена могут содержать от 1 до 4 % флаволигнанов [15]. Как указывалось выше, на основе силимарина фармацевтическими фирмами различных стран мира производятся разнообразные лекарственные средства, которые успешно применяются при лечении заболеваний печени и желчного пузыря различной этиологии.

Благодаря ботаническим особенностям были обнаружены две разновидности расторопши пятнистой [16, 17]. В начале 70-х гг. 20 в. Szilagyı и Tetenyı показали наличие в популяции расторопши пятнистой не только пурпурно-цветковых растений, но и белоцветковых. Изучение компонентного состава семян белоцветковой разновидности расторопши пятнистой, привело к обнаружению двух новых флаволигнанов. На рисунке 6 представлены структурные формулы флаволигнанов из белоцветковой и пурпурноцветковой разновидностей расторопши пятнистой, обнаруженные на сегодняшний день.

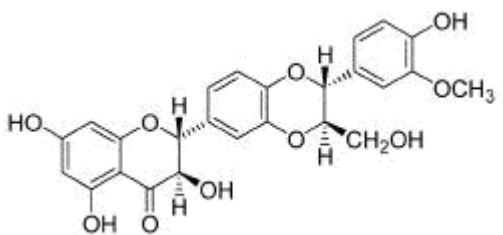
Силимарин (пурпурно-цветковая форма)



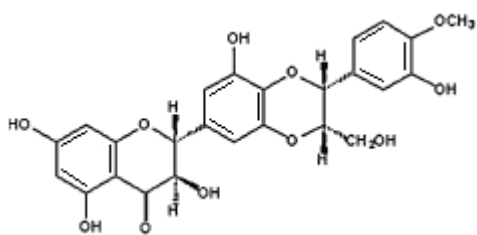
Силибин А



Силибин В

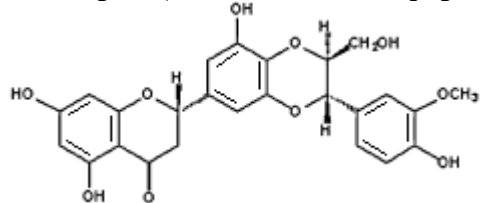


Изосилибин А

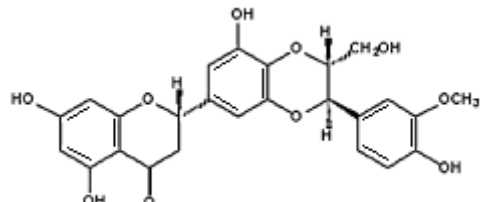


Изоцисилибин А

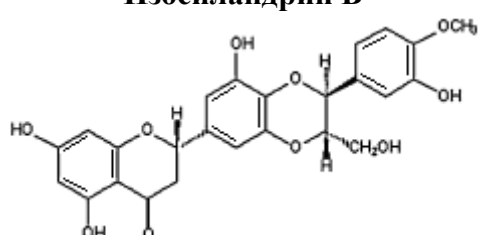
Силимиран (бело-цветковая форма)



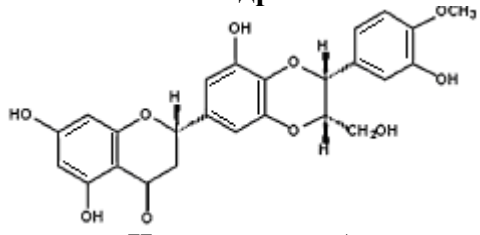
Изосиландрин А



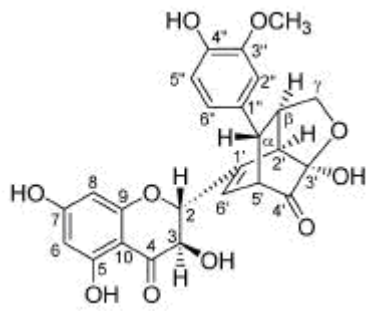
Изосиландрин В



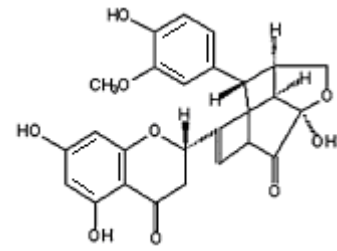
Силандрин А



Цисиландрин А

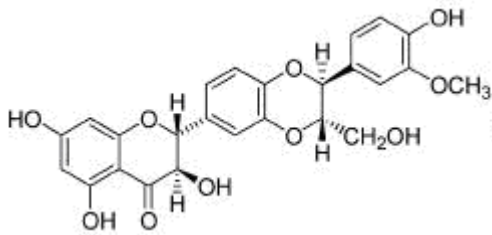


Силидианин

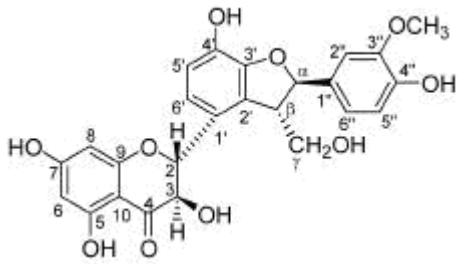


Силимонин

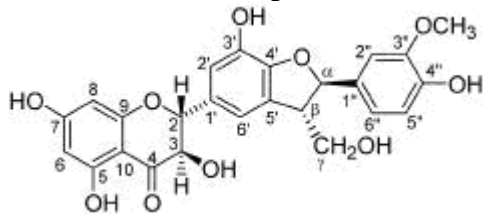
Продолжение рисунка 6



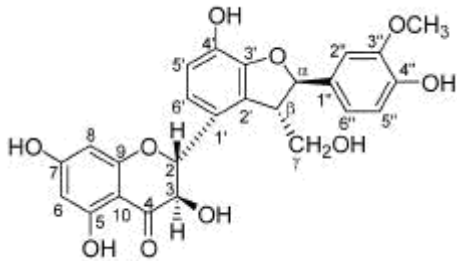
Изосилибин В



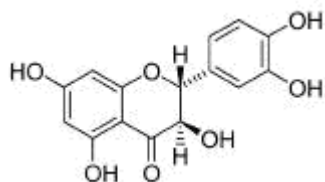
Изосиликристин



Силикристин



Изосиликристин



Таксифолин

Рисунок 6 – Структурные формулы компонентов силимирана и силимарина из плодов бело-цветковой и пурпурно-цветковой форм расторопши пятнистой (*Silybum marianum* (L.)).

По химической природе силимарин, получаемый из пурпурно-цветковой формы представляет собой комплексную субстанцию, в состав которой входят флаволигнаны: силикрестин, силидианин, силибинин и их стереоизомеры, и флавоноид - таксифолин (рисунок 6) [18, 19, 20].

Для обозначения комплексной субстанции, полученной из белоцветковой разновидности, по аналогии с пурпурно-цветковой, было выбрано название «силимиран» [21]. Детальный структурный анализ флаволигнанов из бело-цветковой формы показал, что эти соединения представляют собой деоксипроизводные силидианина и изосилибина и были названы силимонин и силандрин [22]. Позже был описан целый ряд соединений, полученных из экстрактов семян белоцветковых растений (рисунок 2).

На данный момент из силимарина и силимирана выделено и идентифицировано порядка 12 соединений флаволигнановой природы [13, 18, 23, 24-26, 27, 28-30].

Показано, что соотношение трех основных флаволигнанов в силимарине зависит от хеморасы расторопши пятнистой [13, 23, 31], что согласуется с результатами наших исследований [32]. Лекарственные препараты, изготовленные из таких семян расторопши пятнистой, также будут отличаться по содержанию этих флаволигнанов. Можно предположить, что выпуск лекарственных средств из нестандартизированного сырья может привести к различиям в фармацевтической эквивалентности гепатопротекторных препаратов [33, 34, 35].

Нами проведены исследования состава изомеров флаволигнанов в семенах Расторопши пятнистой, выращенных в различных ботанических садах Европы с применением ВЭЖХ. Использование стандартной методики получения силимарина из семян Расторопши пятнистой различных ботанических садов позволило получить субстанцию – силимарин, выход которой в зависимости от источника семян составил от 1,7 до 3,5 % (см. таблицу 1) [1, 13, 15]. Наибольшее содержание флавоноидов было обнаружено в семенах Расторопши пятнистой из ботанических садов Польши (3,5 %), Берлина (3,44 %), Словении (2,93 %) и Италии (2,9 %). Семена из этих ботанических садов могут быть также использованы для промышленного выращивания Расторопши пятнистой и повышения эффективности производства субстанции силимарин.

Таблица 1 – Содержание флаволигнанов и таксифолина в силимарине, полученном из семян расторопши пятнистой различных ботанических садов Европы (%)

Ботанический сад, город	выход флавоноидов (% на г сух. сем.)	Таксифолин	Силибинин	Силикрестин	Силидианин
Ботанический сад (Берлин)	3,44	3,73	56,09	24,78	3,7
Ботанический сад (Варшава)	3,5	5,21	54,44	24,83	4,14
Ботанический сад (Люблин)	2,93	6,16	53,69	26,0	3,32
Ботанический сад (Женева)	2,51	4,42	7,56	5,31	55,3
Ботанический сад	2,9	6,65	8,22	6,1	52,6

сад (Неаполь)					
Ботанический сад (Монпелье)	2,4	5,05	8,03	5,79	50,4
Ботанический сад (Брюссель)	2,64	3,25	9,62	6,35	47,17
Ботанический сад (Бухарест)	2,47	3,98	9,45	6,16	46,32
Ботанический сад (Дрезден)	1,69	6,69	9,02	6,0	44,59
Ботанический сад (ЦБС)	2,0	5,52	13,26	7,53	42,91
Ботанический сад (Париж)	2,45	7,21	12,98	7,87	41,16

Из приведенных в таблице данных видно, что качественный и количественный составы полифенольных веществ в семенах различается. Семена из ботанических садов Парижа (7,21 %), Неаполя (6,65 %), Дрездена (6,39 %) и Люблина (6,16 %) характеризуются максимальным содержанием таксифолина по сравнению с другими семенами, а минимальное количество таксифолина содержали семена из ботанических садов Брюсселя (3,25 %), Берлина (3,73 %), Бухареста (3,98 %).

Сравнительный анализ соотношения основных флаволигнанов: силибинина, силикристина и силидианина, входящих в силимарин, показал, что по преимущественному содержанию одного из флаволигнанов силибина или силидианина все семена можно разделить на две группы. В группу с преимущественным содержанием силибина вошли семена, полученные из ботанических садов Берлина, Варшавы и Люблина, содержание которого колебалось от 53 до 56 %. Эти семена также отличало высокое содержание силикристина (25-26 %) на фоне крайне низкого содержания силидианина. Вторую группу составляют семена, в составе которых доминирует силидианин от 41 до 55 % на фоне низкого содержания силибина (7-14 %) и силикристина (5-8 %).

Выявленные различия в составе и соотношении флаволигнанов: силибинина, силикристина и силидианина из семян Расторопши пятнистой из различных ботанических садов Европы позволяют сделать вывод о том, что существует несколько хеморас этого растения [13, 23, 31, 32]. В настоящее время обнаружено две основные хеморассы расторопши пятнистой: силибининовая и силидианиновая, различающиеся по преимущественному содержанию одного из флаволигнанов. Выделение хеморас на основе содержания флаволигнанов может служить основой для последующей селекционной работы, которая приведет к разработке промышленных сортов данного растения, а также позволит получать стандартизированное сырье для фармакологической промышленности.

Из-за несовершенства и трудоемкости метода разделения флаволигнанов из спиртовых экстрактов семян расторопши пятнистой, стандартизацию лекарственных препаратов на ее основе проводят по содержанию силибинина – его в экстракте насчитывает до 70 % от всех флаволигнанов [1, 36]. Однако оценка состава препаратов на основании одного компонента является недостаточной, поскольку известно, что биологические активности флаволигнанов, входящих в силимарин различаются. Так, было обнаружено, что силидианин и силимонин обладают более сильно выраженным гепатопротекторным действием в отношении интоксикации галактозамином, в то время как силибинин, силиндрин, силигермин и силимонин оказались самыми эффективными гепатопротекторами при интоксикации CCl_4 . На основании этих данных, некоторыми авторами было высказано предположение, что 3-дезоксифлаволигнаны обладают более выраженными гепатозащитными свойствами [26, 27]. В связи с этим нами проведено

исследование методом обратно-фазной ВЭЖХ состава флаволигнанов, входящих в ряд лекарственных препаратов и биологически активных добавок изготовленных на основе силимарина различными производителями.

Показано, что соотношение в содержании основных флаволигнанов (силибинина, силикристина, силидианина) и их изомеров различно в различных лекарственных препаратах (таблица 2). Такие различия могут быть вследствие использования производителями лекарственных препаратов в качестве исходного сырья семян различных хеморасс расторопши пятнистой. Таким образом, по содержанию исследованных компонентов: силибинина, силикристина, силидианина, можно проводить оценку качества и фармацевтической эквивалентности лекарственных препаратов, произведенных в различных странах мира, на основе экстрактов расторопши пятнистой.

Анализ данных таблицы 2 выявил, что по процентному содержанию силикристина, силидианина, силибина и таксифолина можно выделить трех производителей лекарственных средств, компонентный состав этих лекарственных средств отличался от всех остальных – «Легалон» (Германия), «Силибор» (Украина) и «Расторопша» (Россия). Эти три препарата характеризуются относительно низким содержанием силикристина (18,15, 15,08 и 13,64 % соответственно), высоким содержанием силидианина (16,21; 21,39 и 27,4 % соответственно). «Легалон» (Германия) по другим показателям не отличался от основной массы препаратов, а «Силибор» (Украина) и «Расторопша» (Россия) содержали меньше всего силибина.

Таблица 2 – Состав флаволигнанов в лекарственных препаратах (%)

Лекарственное средство	Таксифолин	Силибин	Силикристин	Силидианин
1. Лепротек (Сербия и Черногория)	3,66	48,76	26,66	5,72
2. Гепарсил (Украина)	4,34	45,8	31,21	4,07
3. Легалон (Германия)	3,13	44,81	18,15	16,21
4. Карсил (Болгария)	4,47	43,3	21,65	13,04
5. Силимарол (Польша)	4,7	40,95	22,43	13,87
6. Силиверин (Польша)	4,7	40,06	31,08	6,9
7. Силибор (Украина)	2,86	34,34	15,08	21,39

Таким образом, показано, что соотношение флаволигнанов в лекарственных препаратах, выпускаемых различными производителями, различается. Это может стать причиной разной фармацевтической эквивалентности производимых лекарственных средств, что может повлечь за собой различия в терапевтическом эффекте [12, 33, 34, 35, 37]. Было показано различие в действии двух препаратов на основе расторопши пятнистой – «Легалона» и «Силибохола». Эти лекарственные препараты обладали разной способностью снижать перекисное окисление липидов, повышать активность СОД и каталазы [34]. Поэтому крайне важно при выборе лекарственного сырья для производства лекарственных препаратов учитывать не только общее содержание биологически активных веществ, но и определить в нем количественное соотношение отдельных флаволигнанов. Полученные нами результаты свидетельствуют о необходимости использования разработанного метода обратно-фазной ВЭЖХ для достоверной оценки качественного и количественного состава препаратов на основе расторопши пятнистой.

Фармакологические свойства силимарина весьма разнообразны. Обнаружено, что экстракт расторопши пятнистой обладает противоопухолевыми, противоциррозными, антидепрессантными, потогонными, тоническими, диуретическими и гепатопротекторными свойствами. Многочисленные эксперименты показали, что

силимарин способен устранять абсцессы, контролировать пищевые и сезонные аллергии, снижать уровень холестерина, выступать в качестве антитоксина к аманитовым ядам [38], как рвотное средство, стимулировать лактацию. Его успешно применяют для лечения заболеваний желчного пузыря и желудочно-кишечного тракта, в том числе и печени. Кроме того, выявлено, что силимарин можно использовать при лечении кашля, диспепсии, экземы, мигрени, псориаза, рака кожи, заболеваний почек, хронических легочных заболеваний, а также болезни Альцгеймера [13]. Согласно литературным данным, силимарин достаточно безопасен. Jacobs и др. [39, 40] отметили следующие побочные эффекты: гастроэнтерит и анафилактический шок. Но частота появления этих эффектов была очень низкой – 2-10%. Следует отметить, что из-за низкой растворимости силимарина в воде, достичь токсических концентраций *in vivo* практически не возможно [36].

Фармакологическое применение лекарственных препаратов, изготовленных на основе силимарина:

1. Противораковое действие.

Силимарин способен предотвращать канцерогенное действие многих химических соединений на различных уровнях. На рецепторном уровне он влияет на процессы канцерогенеза, на клеточном уровне в клетках рака простаты силимарин ингибирует сигнальные пути, изменяя регуляторы клеточного цикла, что приводит к ингибированию роста и гибели раковых клеток [36]. Также показано, что силимарин способен участвовать в реакциях пероксидазного окисления, лежащих в основе метаболической активации многих канцерогенных соединений, тем самым, ингибируя образование более реакционноспособных веществ, способных вызвать развитие новообразований в организме [41, 42, 43].

Антирадикальные свойства силимарина, лежащие в основе его цитопротекторной активности являются основой использования силимарина для предотвращения токсического и канцерогенного действия многих химических веществ не только в печени, но и других органах [13]. Силибин действует в основном как антиоксидант, защищая ткани против окислительного стресса, который вызывается химиотерапевтическими препаратами и в большей степени снижает гепатотоксический эффект таких средств. Однако, не стоит забывать, что антиоксидантная активность может снижать эффективность таких препаратов [36].

В многочисленных экспериментах на животных было показано, что у крыс силибин оказывает протекторное действие против цисплатин-индуцированной нефротоксичности [44]. Совместный прием силимарина с амиодароном, снижает некоторые побочные эффекты этого лекарства: лизосомальный фосфолипидоз, образование диеновых конъюгатов, без снижения активности амиодарона [45, 46, 47]. Силимарин защищает кардиомиоциты против окислительного стресса, вызванного доксорубицином [48]. В поджелудочной железе силимарин защищает клетки против токсического действия алкоголя и аллоксана – вещества, широко используемого для развития экспериментального сахарного диабета. Защитное действие силимарина, по-видимому, опосредовано как антиоксидантными свойствами, так и повышением уровня восстановленного глутатиона [49].

Силимарин ингибирует химически индуцированный карциногенез прямой кишки, языка и желудка. Прямая антиканцерогенная активность силимарина показана на клетках рака легких. Механизм противоракового действия заключается в аресте клетки на стадии G1 клеточного цикла, через изменение киназной активности циклинов [50].

Исследовательская группа под руководством Agarwal предположили, что антиканцерогенное действие силимарина опосредовано подавлением активации ядерного фактора- κ - β (NF- κ - β), который является медиатором TNF- α (фактор некроза опухолей) и регулирует экспрессию некоторых генов, вовлеченных в цитопротекторные,

канцерогенные и воспалительные процессы. Показано, что силимарин способен подавлять связывание NF-κ-β с ДНК, и как следствие экспрессию генов [51].

2. Противовоспалительная активность.

Противовоспалительная активность базируется на: стабилизации тучных клеток, ингибировании миграции нейтрофилов, ингибировании Купферовских клеток, ингибировании образовании лейкотриенов и простагландинов через ингибирование 5-липоксигеназы [52]. Силимарин ингибирует синтез монооксида азота и экспрессию гена индуцированной NO-синтазы в макрофагах. Силимарин блокирует липополисахарид-индуцированный сепсис, генную экспрессию медиаторов воспаления, таких как интерлейкин-1β и простагландин E2, вовлеченные в септический процесс. Также было показано, что силимарин регулирует экспрессию генов синтеза коллагена [53].

3. Способность снижать уровень холестерина.

Некоторые исследования указывают на способность силимарина модулировать метаболизм липопротеинов. Однако этот эффект наблюдался у животных с повышенным уровнем холестерина, в то время как у животных с нормальным уровнем холестерина, введение силимарина не вызывало никаких существенных изменений. Предполагается, что такая активность силимарина основана на способности снижать или подавлять всасывание холестерина из пищи в кишечнике [54 - 57].

4. Нейропротекторная активность.

Силимарин можно использовать при лечении и профилактики некоторых нейродегенеративных и нейротоксических процессов, частично благодаря его антиоксидантной способности [36].

Микроглия представляет собой клетки с макрофагподобной активностью. Функция этих клеток заключается в защите и репарации центральной нервной системы. Существует целый ряд доказательств, что активированная микроглия ответственна за развитие нейропатологических изменений при ряде болезней: множественный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера. Wang et al. продемонстрировали, что силимарин способен эффективно защищать дофаминэргические нейроны против липополисахарид-индуцированной нейротоксичности путем ингибирования активации микроглии [58], Силимарин также ингибирует выработку медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли α (TNF-α) и NO, что также уменьшает разрушения таких нейронов [36].

5. Силимарин в лечении и профилактике нефропатологий, кардиологических, легочных и кожных заболеваний.

Использование силибина для лечения нефропатологий имеет такой же положительный эффект, как и при лечении органов желудочно-кишечного тракта. Возможность использования силимарина в этой области объясняется его антиоксидантными свойствами. Во время трансплантации почек ишемия и реперфузия становятся причиной высвобождения большого количества активных форм кислорода, что ведет к разрушению клеток канальцев. Использование антиоксидантов может повысить выживаемость клеток и как следствие более длительную сохранность аллотрансплантата.

Показано, что силимарин обладает таким же стимулирующим действием на клетки почек (линия Vgo, немалигнизированные клетки почек обезьяны) как и на клетки печени. Скорость пролиферации, биосинтез белка и ДНК, активность лактатдегидрогеназы увеличивались в присутствии силибина и силикристина. Интоксикация клеток почек *in vitro* парацетамолом, цисплатином, винкристином снималась введением силимарина, причем не зависимо от времени введения силимарина – до или после введения лекарств [59].

Силибин использовали для лечения пациентов, находящихся на последней стадии диабетической нефропатологии (ESDN). Диабетики, и особенно пациенты, находящиеся

на гемодиализе находятся в группе риска окислительного клеточного повреждения. В этих условиях наблюдается снижение концентрации естественных ловушек радикалов в организме – свободных тиолов (глутатион). Это уменьшение коррелирует непосредственно со снижением активации Т-клеток и повышением синтеза TNF- α у пациентов. Лечение силимарином («Легалон») приводило к восстановлению тиолового статуса в течение 72 часов как *in vitro* так и *in vivo*. Одновременно происходила активация Т-клеток и достоверное снижение высвобождения TNF- α . Эти данные обеспечивают основу использования флаволигнанов в клинике при ESDN для нормализации иммунорегуляторных дефектов посредством восстановления клеточного тиолового статуса [60].

Амиодарон представляет собой самое лучшее антиаритмическое лекарственное средство, однако его использование ограничено возникновением частых иногда достаточно серьезных побочных эффектов. В проявлении токсичности амиодарона реакции с участием свободных радикалов играют достаточно важную роль. Основные механизмы токсичности включают прямую цитотоксичность, развитие лизосомального фосфолипидоза, непрямую иммунологически опосредованную токсичность и мембранную дестабилизацию [45, 61]. Введение силибина вместе с амиодароном значительно уменьшает лизосомальный фосфолипидоз и этот эффект в дальнейшем усиливается введением витамина Е [62]. Во время лечения амиодароном (крысы) силимарин сам и в комбинации с витамином Е значительно снижал концентрацию диеновых конъюгатов, но не снижал антиаритмическую активность амиодарона [46, 47].

Силибин очень эффективен в качестве кардиопротекторного средства при лечении раковых заболеваний препаратами, обладающими кардиотоксичной активностью, например доксорубицин, особенно у пожилых людей и детей. Использование таких препаратов ограничено в силу их кардиотоксичности, которая частично опосредована окислительным стрессом и индукцией апоптоза [48]. Способность силимарина и его компонентов защищать кардиомиоциты (крысы) против доксорубицин-индуцированного окислительного стресса заключается в их способности стабилизировать мембраны и выступать в качестве ловушки радикалов. Силимарин значительно снижает уровень разрушения крысиных сердечных митохондрий комплексом доксорубицин-Fe³⁺ [63]

Парентеральное введение силимарина супрессирует рост легочной карциномы человека (A549) и усиливает терапевтический ответ доксорубицина вместе с предупреждением развития побочных эффектов на сердце. Силимарин является потенциальным агентом ингибирующим рост клеток рака легких, независимо от того применяется ли он самостоятельно или в комплексной терапии с канцеростатическими агентами [64].

Действие солнечной УФ-радиации вызывает развитие большого количества кожных заболеваний, включая: эритему, отек, гиперплазия, иммунная супрессия, повреждения ДНК, фотостарение, меланогенез и рак кожи. Доказано, что УФ-радиация индуцирует генерацию активных форм кислорода, что приводит к развитию окислительного стресса в клетках кожи. Это в свою очередь приводит к инициации, развитию и прогрессированию старения кожи и канцерогенеза. Таким образом, использование антиоксидантов представляет большой интерес как защиты кожи против побочных эффектов солнечной УФ-радиации [65, 66].

Показано, что силимарин проявляет профилактическое действие против фотоканцерогенеза на различных животных опухолевых моделях. На мышинной линии клеток (SKH-1 - бесшерстная линия мышей) силимарин уменьшал УФВ-индуцированное образование опухоли, ее распространение и размер. Механизмы кожной фотопротекции, обеспечиваемые силимарином и силибином многочисленны и в основном базируются на их способности снижать или подавлять вредные воздействия солнечной УФ-радиации, такие как УФ-индуцированный окислительный стресс, воспаление, иммунный ответ,

повреждения ДНК, индукция апоптоза. Показано, что силимарин и силибин также предотвращает окислительный стресс, вызванный УФА-радиацией в иммортализованной клеточной культуре человеческих клеток кожи (HaCaT кератиноциты) [67].

Фотохимическое разрушение ДНК, преимущественно в форме циклобутан-пиримидиновых димеров (CPD), играет важную роль в иммуносупрессии и инициации рака кожи. Наружное применение силимарина предотвращает УФВ-индуцированное CPD формирование в клетках кожи мышей. Индукция апоптоза, вместе с подавлением синтеза ДНК, клеточной пролиферации и прохождения клеточного цикла – являются основными молекулярными механизмами *in vivo* силибина против фотокарциногенеза [68].

5. Гепатопротекторное действие

Гепатопротекторные свойства флаволигнанов расторопши пятнистой были подтверждены клинически и успешно используются при терапии ряда заболеваний гепатобилиарной системы [14]. Гепатопротекторное действие силимарина обусловлено его антиоксидантными [69, 70, 71], мембраностабилизирующими [40] и стимулирующими репаративный потенциал печеночных клеток свойствами [38, 39, 72, 73, 74].

Гепатоциты постоянно контактируют с разнообразными вредными веществами, которые присутствуют не только в пище, такие как пестициды, искусственные добавки, но также и алкоголем, сигаретными токсинами, лекарствами, тяжелыми металлами, поллютантами, вирусными и бактериальными антигенами. Хотя печень снабжена сложной системой элиминации таких токсинов, но если токсиканта много, детоксицирующая система дает сбой, что ведет к повреждению или разрушению гепатоцитов. Рассмотрим основные гепатоксические агенты:

- четыреххлористый углерод. Вызывает некроз центральной доли и жировое перерождение печени, причиной которых является индукция перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот в мембранных фосфолипидах. Показано, что силимарин подавляет CCl_4 -индуцированное перекисное окисление, предотвращает ингибирование паренхимных ферментов печени, а также увеличивает содержание маркерных ферментов в плазме крови [75, 76].

- ацетаминофен (парацетамол) в больших дозах вызывает некроз центральной доли. Его токсический эффект реализуется через усиление перекисного окисления липидов и истощение восстановленного глутатиона. Силимарин выступает дозозависимым антагонистом высвобождения восстановленного глутатиона и перекисного окисления липидов. Уровень ферментов плазмы крови не увеличивался, а оставался на одном и том же уровне в течение всего эксперимента [77, 78].

- галактозамин вызывает острый гепатит, похожий на вирусный гепатит человека, у крыс. Силимарин уменьшает уровень плазменных ферментов, а также наблюдаются визуальные изменения на клеточном и субклеточном уровнях [79].

- тиоацетамид изменяет клеточную структуру печени на подобии человеческого цирроза с формированием узелков и некроза паренхимных клеток. Силимарин увеличивал выживаемость животных, интоксцированных тиоацетамидом на 70% и предотвращал повышение уровня плазменных ферментов [76, 79, 80].

- этанол способствует накоплению активных форм кислорода, включая супероксидный, гидроксильный радикалы и перекись водорода. Как следствие, имеет место усиление перекисного окисления липидов клеточных мембран, окисление белков и ДНК. Происходит жировое перерождение печени с умеренным некрозом, повышает уровень активности аланинаминотрансферазы в плазме крови вместе с повышением уровня печеночного глутатиона и аномальный метаболизм цитокинов, особенно фактора некроза опухоли α (TNF- α). Показано, что эти повреждения снимаются после введения экспериментальным животным силимарина [13].

Кроме перечисленных эффектов, силимарин также проявлял гепатопротекторный эффект против лантанидов, гидропероксидов, фаллоидина и аманитина. Из этого можно сделать вывод о том, что силимарин можно использовать не только для лечения заболеваний гепатобилиарной системы, но и в качестве профилактики некоторых болезней печени, связанные с длительным нахождением под действием ксенобиотика, вызывающий перекисное окисление липидов [76, 81].

Фармакологическая активность силимарина базируется на мультифакторных механизмах.

1. Эффект на связывание с рецепторами токсинов и лекарств.

Силимарин блокирует связывание с рецепторами различных токсинов и лекарств. Уникальное свойство силимарина – способность нейтрализовывать действие фаллоидина и аманитина из *Amanita phalloides*. Токсины захватываются гепатоцитами через синусоидальную систему; фаллоидин разрушает внешние мембраны клеток, что приводит к летальному исходу в течении нескольких часов. Аманитин проникает внутрь клеточного ядра и подавляет синтез белка, вызывая смерть через 3-5 дней после отравления. В первичной культуре крысиных гепатоцитов силимарин конкурентно ингибирует вхождение обоих ядов в клетку [80, 82].

Обнаружено, что некоторые природные соединения способны изменять экспрессию генов, которая регулируется гормон-рецепторным комплексом. Антиэстрогенная и антиандрогенная активности некоторых полифенольных соединений приводят к ингибированию пролиферации раковых клеток, зависимых от комплекса стероид-рецептор. Обнаружено, что и силимарин и силибин проявляют антиандрогенную активность в линии клеток рака простаты LNCaP. Показано, что силибин способен связываться с очищенным рецептором стероидных гормонов и проявлять эстрогенподобное действие [13, 36].

2. Стимуляция белкового синтеза.

Несколько *in vivo* и *in vitro* исследований демонстрировали что силимарин может стимулировать работу ядерной полимеразы А, что приводит к усилению рибосомального протеинового синтеза по неизвестному механизму. Тем не менее этот эффект стимулирует регенеративную способность печени и формирование новых гепатоцитов [83].

Метаболический эффект связан со стимуляцией биосинтеза белка и ускорением регенерации поврежденных гепатоцитов посредством повышения активности РНК-полимеразы I в клеточном ядре, что приводит к повышению синтеза рРНК в клетке [69, 84]. В итоге силимарин предотвращает потерю компонентов клетки, что клинически проявляется уменьшением цитолитического синдрома [5, 69, 40].

3. Противовоспалительная активность и регуляция апоптоза.

Молекулярная основа противовоспалительного и противоракового эффектов силимарина еще не известна. Она может быть связана с ингибированием транскрипционного фактора NF-κB, который регулирует и координирует экспрессию различных генов, вовлекаемых в воспалительный процесс, цитопротекцию и канцерогенез. В частности, NF-κB способствует образованию интерлейкинов IL-1 и IL-6, фактора некроза опухолей (TNF-α), лимфотоксинов, фактор, стимулирующий колонии макрофагов-гранулоцитов и интерферона (IFN-α). Более того, некоторые из этих цитокинов (IL-1, TNF-α) активизируют NF-κB самостоятельно, тем самым создавая положительную обратную связь. Активация NF-κB происходит при диссоциации факторов с ингибиторным белком I-κB b и последующей транслокацией в ядро. NF-κB возможно является предметом редокс-регулируемого, отдавая, таким образом, важную роль антиоксидантам в их инактивации [36].

Силимарин взаимодействует с циклооксигеназой и 5-липоксигеназой, это ферменты, вовлекаемые в метаболизм арахидоновой кислоты, таким образом, ингибируя синтез лейкотриена. Эти эффекты, вместе с ингибированием синтеза оксида азота, могут быть ответственны за проявление противовоспалительной активности флаволигнанов [13].

4. Влияние на мембраны гепатоцитов и клеточную проницаемость

Силимарин стабилизирует мембраны гепатоцитов и влияет на клеточную проницаемость, путем действия на мембранные липиды. Силимарин стимулирует фосфатидилхолиновый синтез и увеличивает активность холинфосфат цитидил трансферазу в печени здоровых крыс или крыс интоксцированным галактозамином [85, 86].

Защита биологических мембран от токсинов, за счет ингибирования захвата их гепатоцитами [20, 40], стимулирование включения фосфолипидов в мембраны (регенерация).

5. Антиоксидантная активность.

Силимарин как антиоксидант способен увеличивать пул глутатиона в гепатоците и повышать активность ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков [40], связывать свободные радикалы [69, 87], тормозить реакции избыточного перекисного окисления липидов за счет ингибирования фермента липоксигеназы [20, 84], снижать содержание малонового альдегида [40], непосредственно подавлять синтез коллагена, повышать белково-синтетическую функцию печени, ингибировать синтез холестерина в результате уменьшения активности микросомальной гидроксил-СоА-редуктазы [13], уменьшать активность макрофагальных клеток, участвующих в презентации антигенов.

Предполагается, что фармакологическая активность силимарина в основном базируется на ингибировании некоторых ферментов, вовлеченных в формирование свободных радикалов кислорода, таких как ксантиноксидаза и цитохром P-450. Дополнительно, силимарин способен реагировать с гидроксильными радикалами, но не предотвращает образование супероксиданион радикала. Благодаря этим свойствам силимарин способен предотвращать перекисное окисление мембранных липидов и как следствие деградацию клеточных мембран. Он также способен усиливать антиоксидантные системы такие как глутатион и супероксиддисмутазной активности и ингибировать некоторые пероксидазы.

При изучении антиоксидантного действия фенилпропаноидов из расторопши пятнистой на модели токсического гепатита, вызванного тетрахлорметаном [88], установлены преимущества в антиокислительных свойствах у соединений, содержащих наибольшее количество гидрокси- и метоксигрупп. Следует отметить, что флаволигнаны отличаются высокой активностью по всему спектру антиоксидантных свойств: антиокислительное действие, активация ферментативного звена эндогенной антиоксидантной защиты на примере СОД и каталазы, уменьшение накопления продуктов ПОЛ, малонового диальдегида [88].

Механизмы действия препаратов на основе расторопши определяют использование этих лекарственных средств преимущественно при диффузных заболеваниях печени: хронические гепатиты, циррозы, токсические поражения печени, вызванными ядами, алкоголем, лекарственными препаратами. Силимарин не влияет на метаболизм этанола или на скорость его выведение из организма. Механизм защитного действия его связан со способностью блокировать выработку ацетальдегида, а также с антирадикальными свойствами. Также силимарин не способен оказывать противовирусного действия, но эффективность использования его при вирусном гепатите связано с блокированием воспалительного и цитокинового каскада, вызванного вирусной репликацией [11]. Силимарин также оказывает влияние и на моторику желчного пузыря, что расширяет их применение при сочетанной патологии гепатобилиарной системы. Он обладает

желчегонными свойствами: повышает секрецию желчных кислот и электролитов гепатоцитами (холеретическое действие) и снижает тонус сфинктеров желчевыводящих путей (холекинетическое действие) [11].

Способность ингибировать такие ферменты как цитохромоксигеназа и липооксигеназа, выражается в противоопухолевом действии силимарина [36, 40]. Действительно было показано, что силимарин снижает частоту рака мочевого пузыря, толстой кишки, простаты. Он также может использоваться в качестве препарата «сопровождающего» химиотерапевтическое лечение при раковых заболеваниях, так как он способен снижать токсичность противораковых лекарственных средств [11, 89]. Связываясь с соответствующими рецепторами на поверхности гепатоцитов, силимарин способен препятствовать попаданию токсинов бледной поганки [4, 27, 69]. Противовоспалительная активность силимарина обусловлена ингибированием синтеза лейкотриенов и прерыванием 5-липоксигеназного пути воспаления, выраженная ингибиторная активность в отношении лейкотриена В₄, нуклеинового фактора κВ, супрессия Т-лимфоцитов [11, 36]. Способность силимарина снижать уровень глюкозы в сыворотке крови, глюкозурии, потербности в экзогенном инсулине – все это дает возможность использовать препараты на основе силимарина больными сахарным диабетом. Предполагается, что силимарин уменьшает резистентность клеточных мембран к инсулину, повышает выработку эндогенного инсулина [11].

Использование фитопрепаратов позволяет восстановить нарушенный гомеостаз, структуру и целостность мембран гепатоцитов, ингибировать ПОЛ как одно из звеньев патогенеза гепатитов, стимулировать антиоксидантную защиту, желчеобразование и желчевыделение, активировать репаративные процессы печеночной ткани, улучшить процессы пищеварения и абсорбции питательных веществ [4]. Удастся снизить уровень холестерина в крови при исходной гиперхолестеринемии [9].

Следует отметить, что гепатопротекторы растительного происхождения составляют основную часть препаратов, используемых при заболеваниях печени. Благодаря эффективности, разноплановой биологической активности, хорошей переносимости они могут быть использованы при сочетанной патологии органов пищеварения. При этом необходимо учитывать возможность развития аллергических реакций на растительные компоненты таких лекарств [11].

Литература

1. Сокольская, Т.А. Создание лекарственных средств из плодов расторопши пятнистой (получение, стандартизация и контроль качества): дис. на соискание уч. степ. доктора фарм. наук: 15.00.02 / Т.А. Сокольская; Моск. мед. академ. им. И.М. Сеченова. – Москва, 2000. – 79 л.
2. Мараховский, Ю.Х. Гепатопротекторы: потенциальные возможности и ограничения защиты печени / Ю.Х. Мараховский, Ю.П. Рубенс // Медицина. – 2004. – №1. – с. 9-13.
3. Мараховский, Ю.Х. Клиническая оценка потенциальных возможностей и ограничений гепатопротекторов / Ю.Х. Мараховский // «Рецепт». – 2005. – Т.39, №1. – с. 42-50.
4. Новиков, В.Е. Фармакология гепатопротекторов / В.Е. Новиков, Е.И. Климкина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2005. – Т.4, №1. – С. 2-20.
5. Никитин, И.Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности / И.Г. Никитин // Фарматека. – 2007. - №3. – с. 14-18.
6. Королева, Л.Р. Современные гепатопротекторы / Л.Р. Королева // Российский медицинский журнал. – 2005. - №2. – С. 35-37.
7. Шерлок, Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчевыводящих путей: Практ. Рук: перевод с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина 1999 864 с.
8. Комов, В.П. Биохимия: учеб. для вузов / В.П. Комов, В.Н. Шведова. – М.: Дрофа, 2004. – 638 с.
9. Винницкая, Е.В. Гепатопротекторы: рациональное применение при алкогольной болезни печени / Е.В. Винницкая // Фарматека. – 2008. - №2. - с.41-45.
10. Оковитый, С.В. Клиническая фармакология гепатопротекторов / С.В. Оковитый // Журнал по клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. – 2002. - №3. – С. 28-38.
11. Ильченко, Л.Ю. Гепатопротекторы при хронических заболеваниях печени / Л.Ю. Ильченко, Т. И. Карлович // Фарматека. – 2007. - №8/9. - с.54-58.
12. Крепкова, Л. В. Экспериментальное и клиническое изучение фитопрепаратов из расторопши пятнистой / Л.В. Крепкова, А.А. Шкаренков, Т.А. Сокольская // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2008. - №4. – С. 3-6.
13. Corchete, P. *Silybum marianum* (L.) Gaertn: the source of silymarin / P. Corchete // Bioactive molecules and medicinal plants / K.G. Ramawat, J.M. Merillon. – Springer Berlin Heidelberg, 2008. – P. 123-148.
14. Эллер, К.И. Оценка подлинности растительных экстрактов, как сырья для БАД. *Silybum marianum* (L.) Gaertn - Расторопша пятнистая / К.И. Эллер, А.С. Балусова, Е.Л. Комарова // Рынок БАД. – 2006. – Вып. 28, № 2. – С. 33-34.
15. *Silybum marianum* in vitro-flavolignan production / L. Tumova [et al.] // Plant Soil Environ. – 2006. - Vol. 52, № 10. – P. 454-458.
16. Béla, D. Formation of flavanolignane in the white-flowered variety (Szibilla) of *Silybum marianum* in relation to fruit development / D. Béla // Acta Pharm Hung. – 2007. - Vol. 77, № 1. – P. 47-51.
17. Nyiredy, Sz. New Insight into the biosynthesis of flavanolignans in the white-flowered variant of *Silybum marianum* / Sz. Nyiredy [et al.]// Journal of Chromatographic Science. – 2008. Vol. 46, № 2. – P. 93-96.
18. Milk thistle nomenclature: Why it matters in cancer reseach and pharmacokinetic studies / D.J. Kroll [et al.] // Integr Cancer Ther. – 2007. - Vol. 6, № 2. – P. 110-119.
19. Characterization of Calendula flower, Milk thistle Fruit, and Passion flower tinctures by HPLC-DAD and HPLC-MS / A.R. Bilia [et al.] // Chromatographia. – 2001. - Vol. 53, № 3/4. – P. 210-215.
20. Radha, K. Herbal medicines for liver diseases / K. Radha, Y. K. Chawla // Digestive diseases and sciences. – 2005. – Vol. 50, № 10. – P. 1807-1812.

21. Nyiredy, Sz. New components from *Silybum marianum* L. fruits: a theory comes true / Sz. Nyiredy [et al.]// Chromatographia. – 2008. Vol. 68. – P. 5-11.
22. Szilági, I. Structure of silandrin and silymonin, two new flavanolignans from a white blooming *Silybum marianum* variety / I. Szilági [et al.] // Planta Med. – 1981. - Vol. 43, № 10. – P. 121-127.
23. Hetz, E. Genetic investigations on *Silybum marianum* and *S. eburneum* with respect to leaf colour, outcrossing ratio, and flavanolignan composition / E. Hetz, R. Liersch, O. Schieder // Planta medica. – 1995. - Vol. 61, № 1. – P. 54-57.
24. Цаприлова, С.В. Расторопша пятнистая: химический состав, стандартизация, применение / С.В. Цаприлова, Р.А. Родионова // Вестник фармации. – 2008. - № 3, Вып. 41. – С. 92-104.
25. Питкевич, Э.С. Расторопша пятнистая – *Silybum marianum* (L.) / Э.С. Питкевич, А.Н. Лызиков, С.В. Цаприлова // Проблемы здоровья и экологии. – 2008. - № 4. – С. 119-126.
26. Куркин, В.А. Расторопша пятнистая – источник лекарственных средств (обзор) / В.А. Куркин // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – Том 37, № 4. – С. 27-41.
27. Kurkin, V.A. Phenylpropanoids from medicinal plants: distribution, classification, structural analysis, and biological activity / V.A. Kurkin // Chemistry of natural compounds. – 2003. - Vol. 39, № 2. – P. 123-153.
28. Флаволигнаны плодов *Silybum marianum* / В.А. Куркин [и др.] // Химия природных соединений. – 2001. – № 4. – С. 270-271.
29. Анализ флавоноидов в плодах *Silybum marianum* методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / Р.А. Михнаметов [и др.] // Химия природных соединений. – 2001. – № 4. – С. 272-274.
30. Analysis of the active components of silymarin / F. Kvasnicka [et al.] // Journal of chromatography A. – 2003. - Vol. 990 – P. 239-245.
31. Чадин, И. Хемосистематика – основа изучения биохимического разнообразия растений / И. Чадин // Вестник Института биологии Коми НЦ УрО РАН. – 2001. – Вып. 46. № 8. – С. 23-25.
32. Характеристика состава лекарственных препаратов и семян растопши пятнистой (*Silybum marianum*) / А.С. Щекатихина [и др.] // Труды БГУ. Физиологические, биохимические и молекулярные основы функционирования биосистем. – 2006. – Вып. I. – С.280–290.
33. Антиоксидантные свойства комплексного гепатопротекторного лекарственного препарата силибохол / А.А. Лебедев [и др.] // Раст. ресурсы. – 2001. – Вып. 2.– С. 69-75.
34. Батаков, Е.А. Дифференцированное влияние силибихола и легалона на антиоксидантные системы печени при отравлении четыреххлористым углеродом / Е.А. Батаков // Казанский медицинский журнал. – 2001. – Том 82. № 2. – С. 105-106.
35. Скакун, Н.П. Сравнительная эффективность силибинина, силибора и конвафлавина при комбинированном поражении печени четыреххлористыми углеродом / Н.П. Скакун, И.П. Мосейчук // Фармация. – 1989. – Том 38. № 5. – С. 67-69.
36. Kren, V. Silybin and silymarin – new effects and applications / V. Kren, D. Walterova // Biomed. Papers – 2005. - Vol. 149, № 1. – P. 29-41.
37. Доклиническое изучение безопасности лекарственных средств, разработанных на основе расторопши пятнистой / Л.В. Крепкова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2007. – № 3. – С. 27-31.
38. Mechanism for the protective effects of silymarin against carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation and hepatotoxicity in mice / P. Letteron [et al.] // Biochem Pharmacol. – 1990. – Vol. 39. – P. 2027-2034.
39. O'Hara, M-A. A review of 12 commonly used medicinal herbs / M-A O'Hara [et al.] // Arch Fam Med. – 1998- Vol. 7, № 6. – P. 523-536.
40. Post-White, J. Advances in the use of milk thistle (*Silybum marianum* (L.)) / J. Post-White, E.J. Ladas, K.M. Kelly // Integr Cancer Ther. – 2007. - Vol. 6, №2. – P. 104-109.

41. Щекатихина, А.С. Peroxidaznoe okislennie silimarina i silibinina / А.С. Щекатихина, Т.А. Кукулянская // Труды БГУ. Физиологические, биохимические и молекулярные основы функционирования биосистем. – 2007. – Том II. – С.157-171.
42. Щекатихина, А.С. Механизм пероксидазного окисления силимарина и его влияние на окисление тетраметилбензида / А.С. Щекатихина, Т.А. Кукулянская // Материалы III Международной научной конференции «Ксенобиотики и живые системы». Мн., 2008. – С. 161-163.
43. Щекатихина, А.С., Peroxidaznoe okislennie flavonoidov v prisutstvii NADH i NADPH / А.С. Щекатихина, Т.А. Кукулянская, В.П. Курченко // Материалы 63 научной конференции молодых ученых, аспирантов, студентов БГУ. Мн., 2006. – С. 25-29.
44. Gaedeke, J. Cisplatin nephrotoxicity and protection by silibinin / J. Gaedeke, L. Fels, C. Bokemyere // Nephrol Dial Transplant. – 1996. – Vol. 11. – P. 55-62.
45. Verecke, A.S. Combined amiodarone and silymarin treatment, but not amiodarone alone, prevents sustained atrial flutter in dogs / A.S. Verecke, H.R. Besch, D.P. Zipes // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2003. – Vol. 14. – P. 861-867.
46. The effect of amiodarone and/or antioxidant treatment on splenocyte blast transformation / M. Ágoston [et al.] // Clin Chim Acta. – 2001. – Vol. 303. – P. 87-94.
47. Silymarin and vitamin E do not attenuate and vitamin E might even enhance the antiarrhythmic activity of amiodarone in a rat reperfusion arrhythmia model / I. Gyonos [et al.] // Cardiovasc Drugs Ther. – 2001. – Vol. 15. – P. 233-235.
48. Chemoprotective effect of plant phenolics against anthracycline-induced toxicity on rat cardiomyocytes Part I. Silymarin and its flavolignans / A. Chlopčiková [et al.] // Phytoterapy Res. – 2004. – Vol. 18. – P. 107-110.
49. Silymarin increases antioxidant enzymes in alloxan-induced diabetes in rat pancreas / C. Soto [et al.] // Comp Biochem Physiol C. – 2003. – Vol. 136. – P. 205-212.
50. Silibinin upregulates the expression of cyclin-dependent kinase inhibitors and causes cell cycle arrest and apoptosis in human colon carcinoma HT-29 cells / C. Agarwal [et al.] // Oncogene. – 2003. – Vol. 22. – P. 8271-8282.
51. Silymarin suppresses TNF-induced activation of NF-kappa B, c-Jun N-terminal kinase, and apoptosis / S.K. Manna [et al.] // J Immunol. – 1999. – Vol. 163, № 12. – P. 6800-6809.
52. Effect of silymarin on different acute inflammation models on leukocyte migration / De La R. Puerta [et al.] // J Pharm Pharmacol. – 1996. – Vol. 48. – P. 968-970.
53. Protection against lipopolysaccharide-induced sepsis and inhibition of interleukin-1 β and prostaglandin E2 synthesis by silymarin / J.S. Kang [et al.] // Biochem Pharmacol. – 2004. – Vol. 67. – P. 175-181.
54. Effect of silybin on biliary lipid composition in rats / G. Nassuato [et al.] // Pharmacol. Res. Commun. – 1983. – Vol. 15. – P. 337-346.
55. Effects of polyphenolic fraction of silymarin on lipoprotein profile in rats fed cholesterol-rich diets / N. Skottova [et al.] // Pharmacology Research. – 2003. – Vol. 47, № 1. – P. 17-26.
56. Phenolics-rich extracts from *Silybum marianum* and *Prunella vulgaris* reduce a high-sucrose diet induced oxidative stress in hereditary hypertriglyceridemic rats / N. Skottova [et al.] // Pharmacology Research. – 2004. – Vol. 50. – P. 123-130.
57. Effect of Silymarin and its polyphenolic fraction on cholesterol absorption in rats / L. Sobolova [et al.] // Pharmacology Research. – 2006. – Vol. 53. – P. 104-112.
58. Silymarin protects dopaminergic neurons against lipopolysaccharide-induced neurotoxicity by inhibiting microglia activation / M.J. Wang [et al.] // Eur J Neurosci. – 2002. – Vol.16. – P. 2103-2112.
59. Stimulatory effects of silibinin and silichristin from the milk thistle *Silybum marianum* on kidney cells / J. Sonnenbichler [et al.] // J Pharm Exp Ther. – 1999. – Vol. 290. – P. 1375-1383.
60. Thiol-inducing and immunoregulatory effects of flavonoids in peripheral blood mononuclear cells from patients with end-stage diabetic nephropathy / J. Dietzmann [et al.] // Free Radical Biol Med. – 2002. – Vol. 33. – P. 1347-1354.

61. The role of free radicals in the pathogenesis of amiodarone toxicity / A.S. Vereckei [et al.] // J Cardiovasc Electrophysiol. – 1993. – Vol. 4. – P. 161-177.
62. Silymarin and vitamin E reduce amiodarone-induced lysosomal phospholipidosis in rats / M. Ágoston [et al.] // Toxicology. – 2003. – Vol. 190. – P. 231-241.
63. Influence of silymarin and its flavolignans on doxorubicin-iron induced lipid peroxidation in rat heart microsomes and mitochondria in comparison with quercetin / J. Psotová [et al.] // Phytother Res. – 2002. – Vol. 16. – P. S63-S67.
64. Oral silibinin inhibits lung tumor growth in athymic nude mice and forms a novel chemocombination with doxorubicin targeting nuclear factor κ B-mediated inducible chemoresistance / R.P. Singh [et al.] // Clin Canc Res. – 2004. – Vol. 10. – P. 8641-8647.
65. Katiyar, S.K. Silymarin and skin cancer prevention: Antiinflammatory, antioxidant and immunomodulatory effects / S.K. Katiyar // Int J Oncol. – 2005. – Vol. 26. – P. 169-176.
66. Botanical antioxidants for chemoprevention of photocarcinogenesis / F. Afaq [et al.] // Front Biosci. – 2002. – Vol. 7. – P. 784-792.
67. Protective effects of silymarin against photocarcinogenesis in a mouse skin model / S.K. Katiyar [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 1997. – Vol. 89. – P. 556-566.
68. Lahiri-Chatterjee, M. Ultraviolet B radiation-induced DNA lesions in mouse epidermis: An assessment using a novel 32 P-postlabelling technique / M. Lahiri-Chatterjee, R. Agarwal, H. Mukhtar // Biochem Biophys Res Commun. – 1996. – Vol. 229. – P. 590-595.
69. Сэмми, Б. Силимарин – достойная защита печени / Б. Сэмми // Поликлиника – 2006. - №2. – С. 4-6.
70. Jeong, D.M. Comparative antioxidant activity and HPLC profiles of some selected korean thistles / D.M. Jeong, H.A. Jung, J.S. Choi // Arch Pharm Res. – 2008. – Vol. 31, № 1. – P. 28-33.
71. Антиоксидантные свойства флаволигнанов плодов *Silybum marianum* (L.) Gaertn / В.А. Куркин [и др.] // Растительные ресурсы. – 2003. – Вып. 1. – С. 89-94.
72. Berthold, H.K. Effect of garlic oil preparation on serum lipoproteins and cholesterol metabolism: a randomized, controlled trial / H.K. Berthold, T. Sudhop, K. von Bergman // JAMA. – 1998. – Vol. 279. – P. 1900-1902.
73. Silymarin protects against paracetamol-induced lipid peroxidation and liver damage / P. Muriel [et al.] // J Appl Toxicol. – 1992. – Vol. 12. – P. 439-442.
74. Davila, J. Protective effect of flavonoids on drug-induced hepatotoxicity in vitro / J. Davila, A. Lenher, D. Acosta // Toxicology. – 1989. – Vol. 57. – P. 267-286.
75. Pharmacology and toxicology of silymarin, the anti-hepatotoxic agent of *Silybum marianum* (L.) Gaertn / G. Hahn [et al.] // Arzneim Forsch. – 1968. – Vol. 18. – P. 698-704.
76. Kurkin, V.A. Saint-Mary Thistle: a Source of Medicinals (A Review) / V. A. Kurkin // Pharm Chem J. – 2003. – Vol. 37, № 4. – P. 189-202.
77. Silybin dihemisuccinate protects against glutathione depletion and lipid peroxidation induced by acetaminophen on rat liver / R. Campos [et al.] // Planta Med. – 1989. – Vol. 55. – P. 417-419.
78. Silymarin protects against paracetamol-induced lipid peroxidation and liver damage / P. Muriel [et al.] // J Appl Toxicol. – 1992. – Vol. 12. – P. 439-442.
79. Morazzoni, P. *Silybum marianum* (Carduus marianus) / P. Morazzoni, E. Bombardelli // Fitoterapia. – 1995. – Vol. 46, № 1. – P. 3-42.
80. Vogel, G. New natural products and plant drugs with pharmacological, biological or therapeutical activity / G. Vogel. – Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1977. – P. 286.
81. Fraschini, F. Pharmacology of silymarin / F. Fraschini, G. Dermartini, D. Esposti // Clin Drug Invest. – 2002. – Vol. 22. – P. 51-65.
82. Münter, K. Characterization of a transporting system in rat hepatocytes. Studies with competitive and non-competitive inhibitors of phalloidin transport / K. Münter, D. Mayer, H. Faulstich // Biochim Biophys Acta. – 1986. – Vol. 860. – P. 91-98.

83. Sonnenbichler, J. Biochemical effects of the flavanolignane silybinin on RNA, protein and DNA synthesis in rat livers / J. Sonnenbichler, I. Zetl // Plant Flavonoids in Biology and Medicine: Biochemical, Pharmacological, and Structure-Activity Relationships / V. Cody [et al.]. –Liss, New York, 1986. – P. 319.
84. Pepping, J. Milk thistle: *Silybum marianum* / J. Pepping // Am J Health-Syst Pharm. – 1999. – Vol. 56. – P. 1195-1197.
85. The effect of silybin on liver phospholipid synthesis in the rat in vivo / I. Montanini [et al.] // Ed Sci. – 1977. – Vol. 32, № 2. – P. 141-146.
86. Schriewer, H. The influence of silybin from *Silybum marianum* (L.) Gaertn. on in vitro phosphatidyl choline biosynthesis in rat livers / H. Schriewer, F. Weinhold, // Arzneimittelforsch. – 1979. – Vol. 29. – P. 791-792.
87. Щекатихина, А.С. Окисление силимарина в процессе генерации супероксиданион радикала in vitro / А.С. Щекатихина, Т.А. Кукулянская, В.П. Курченко // Сборник научных статей к 40-летию кафедры биохимии. Минск. – 2005.- С.121-123.
88. Авдеева, Е.В. Лекарственные растения, содержащие фенилпропаноиды, как источник получения гепатопротекторных и иммуномодулирующих препаратов: автореф. дис. на соискание уч. степ. доктора фарм. наук: 15.00.02 / Е.В. Авдеева; Самарский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Пенза, 2007. – 49 л.
89. Anticancer potential of silymarin: from bench to bed side / R. Agarwal [et al.] // Anticancer Res. – 2006. – Vol. 26, №6B. – P. 4457-4498.