

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ РАСТОРОПШИ ПЯТНИСТОЙ

Л. И. Самигуллина, Д. Н. Лазарева¹

Рассмотрены известные и новые свойства препаратов расторопши пятнистой (гепатопротекторная, иммуностимулирующая, антипролиферативная, антиатеросклеротическая и др. виды активности); подробно разобраны пути их реализации. Обращается внимание на перспективность исследований, направленных на дальнейшее изучение препаратов на основе расторопши пятнистой и возможности их более широкого применения в клинике.

Ключевые слова: расторопша пятнистая, силимарин, силибинин, гепатопротекторы

Препараты расторопши пятнистой (*Silybum marianum*) — легалон, силибор, карсил и др. — известные гепатопротекторы, широко применяются во всем мире. Считается, что активность их обусловлена действием силимарина — суммы флаволигнанов (силибинина, силихристина и силидианина).

Накоплен огромный опыт применения препаратов расторопши пятнистой при токсических поражениях печени различной этиологии: отравления алкоголем, тетрациклином, аминазином, амитриптилином [5], парацетамолом [34], четыреххлористым углеродом [35], тетрахлорметаном [1], ядами бледной поганки [42].

С успехом их используют и в лечении холестатических и алкогольных хронических гепатитов, жировой инфильтрации печени, в комплексной терапии вирусных гепатитов В и С [46].

Спектр механизмов гепатозащитного действия препаратов на основе *Silybum marianum* широк.

Целый ряд авторов объясняет мощными антиоксидантными свойствами расторопши [21, 35], другие — стимуляцией на ее фоне синтеза белка в гепатоцитах [17].

Огромная роль отводится противовоспалительной активности *Silybum marianum*, которая связана с ее способностью ингибировать фермент 5-липоксигеназу, а значит и тормозить образование эйкозаноидов, оказывающих повреждающее воздействие на гепатоциты [22]. Особо отмечается ингибирование силибинином продукции лейкотриена В₄; причем эффект этот является дозозависимым [19].

Выявлена активация детоксицирующих свойств печени (индукция цитохрома Р-450) препаратами расторопши на моделях тиопенталового и гексеналового сна. Так, у крыс, отравленных четыреххлористым углеродом, 6-дневное введение масла расторопши сопровождалось более чем 7-кратным снижением продолжительности тиопенталового сна; легалон также

укорачивал сон, но в меньшей степени [2]. Препараты расторопши силистронг и натурсил, изготовленные в Самарском государственном медицинском университете по технологии Ф. Н. Гильмияровой и В. М. Радомской, в экспериментах на мышах укорачивали продолжительность гексеналового сна [12]. Повышение уровня цитохрома Р-450 в микросомах печени отмечают и на фоне силибинина [52, 53]

Активация монооксигеназной системы печени препаратами расторопши может служить одним из механизмов, объясняющих ее эффективность при терапии описанных выше токсических поражений печени. Считается, что именно индукция цитохрома Р-450 цистеином, ацетилцистеином и цистамином лежит в основе инактивации ими гепатотоксинов, таких как: четыреххлористый углерод, дихлорэтан и парацетамол [23, 37].

Следует отметить, что не во всех случаях активация цитохрома Р-450 может иметь лишь положительные последствия. В 1 фазу метаболизма ксенобиотиков (когда осуществляются реакции микросомального окисления), образуются их метаболиты, которые обезвреживаются во 2 фазе путем конъюгации с глутатионом, глюкуроновой кислотой и сульфатами. Нередко это высокореактивные метаболиты — эпоксиды, способные необратимо связываться ковалентными связями с клеточными структурами и оказывать токсическое действие на организм. Препятствует их действию глутатион [8].

Из этого следует, что желательным для гепатопротекторов является способность наряду с активацией детоксицирующей функции печени повышать в ней запасы глутатиона. Примечательно, что это свойство как раз характерно для препаратов расторопши пятнистой. Так, легалон значительно увеличивает содержание восстановленного глутатиона в печени крыс [5]; силимарин не только не препятствует истощению его запасов в печени, вызванному алкоголем и другими гепатотоксическими веществами, но и повышает базальный уровень глутатиона в печени на 35 % по сравнению с контролем. Установлено, что на фоне силимарина глутатион накапливается не только в печени, но и

¹ Кафедра фармакологии № 1 с курсом клинической фармакологии (зав. — проф. Е. К. Алехин) Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, 450000, ул. Ленина, 3.

желудке и тонком кишечнике, что связывают с процессами энтеро-печеночной циркуляции [45].

Ценным свойством препаратов расторопши пятнистой служит их способность предотвращать развитие фиброзной трансформации ткани печени, что связывается как с повышением клиренса свободных радикалов, так и с непосредственным подавлением ими синтеза коллагена [3].

Важно, что препараты *Silybum marianum* стимулируют регенерацию печеночной паренхимы, увеличивая в ней концентрацию нуклеиновых кислот и белка [4]. Легалон усиливает регенерацию печени крыс после ее резекции в связи со стимуляцией митоза [32].

На фоне приема препаратов расторопши значительно подавляется выраженность цитолитического и холестатического синдромов [40].

Помимо гепатопротекторных свойств у *Silybum marianum* в последние годы выявляются и другие виды активности.

Нами показана способность силистронга и натурсила стимулировать гуморальный иммунный ответ как у интактных животных, так и иммуносупрессированных [10, 11]. Так, при введении препаратов внутрь интактным белым мышам-самцам число антителообразующих клеток (АОК) на миллион спленоцитов составило в группе силистронга $25,3 \pm 1,0$ [контроль $14, 5 \pm 1, 5$ ($p < 0,01$)], группе натурсила — $23,1 \pm 0,9$ [контроль $18, 6 \pm 1, 3$ ($p < 0,01$)]. Параллельно с усилением антителогенеза отмечался рост титров антител-гемагглютининов в сыворотке крови животных, получавших препараты расторопши пятнистой. Примечательно, что селезеночный и тимический индексы они не меняли. Выраженность эффекта определяется временем воздействия, но не дозой. Действие силистронга и натурсила на В-звено иммунитета является “мягким”: по активации антителогенеза они уступают признанному иммуностимулятору — оксиметилурацилу. На фоне циклофосфановой иммуносупрессии препараты расторопши также приводили к росту числа АОК на миллион спленоцитов: в группе циклофосфан + контроль их количество составило $58,5 \pm 4,3$, циклофосфан + натурсил — $117,3 \pm 10,6$, циклофосфан + силистронг — $144,5 \pm 34,9$ ($p < 0,001$). Аналогичные данные получены и на моделях меркаптопуриновой и преднизолоновой иммунодепрессий. Препараты стимулировали также функциональную активность фагоцитов. Так, силистронг достоверно усиливал поглотительную активность перитонеальных макрофагов — фагоцитарный индекс, причем возрастало как число “работающих” клеток — фагоцитарное число, так и активность каждой из них — показатель интенсивности фагоцитоза; натурсил не изменял фагоцитарный индекс и фагоцитарное число, но повышал показатель интенсивности фагоцитоза. Показатели кислородзависимого метаболизма препараты не меняли. Индекс спонтанно НСТ-теста по группе контроля составил 0,025; си-

листронга — 0,030; натурсила — 0,030. Индекс активации макрофагов в индуцированном латексом НСТ-тесте имел следующие значения: контроль — 0,06; силистронг — 0,09; натурсил — 0,07. Показатели процента активных макрофагов в индуцированном латексом НСТ-тесте: контроль — 2,9; силистронг — 3,7; натурсил — 3,4. По-видимому, стимуляция функциональной активности фагоцитов препаратами расторопши пятнистой происходит по кислороднезависимому механизму, судя по данным НСТ-теста. Однако следует отметить, что фагоцитоз является защитной реакцией организма от различных чужеродных агентов, в то время как кислородзависимый метаболизм выполняет, в основном, бактерицидные функции, поэтому активируется в присутствии микробного агента. Поскольку эксперименты были выполнены на интактных животных, а не фоне экспериментальной инфекции, отсутствие активации “дыхательного взрыва” является вполне естественным. Силистронг и натурсил показали свою эффективность и при изучении резистентности к экспериментальной инфекции- интегральном тесте, позволяющем судить о действенности иммуностимулирующих препаратов. Они увеличивали как среднюю продолжительность жизни животных, так и их выживаемость при заражении белых мышей-самцов грамотрицательными микроорганизмами *Citrobacter freundii*. Эффективность их зависела от схемы введения: при профилактическом введении не проявляли активности, тогда как введение силистронга на фоне инфекции статистически значимо увеличивало описанные выше показатели [12]. Установлена зависимость силы иммуностимуляции от содержания в препаратах суммы флаволигнанов: силистронг, в котором их содержание превалирует, проявляет большую активность. Легалон у пациентов с хроническим алкогольным поражением печени увеличивал пролиферативную активность лейкоцитов, устранял значительный дисбаланс между Т-хелперами и Т-супрессорами, снижал естественную антителозависимую цитотоксичность лимфоцитов [18]. Силимарин проявлял подобные свойства у лиц с алкогольным циррозом печени [29, 30]. В другом исследовании было показано, что силимарин повышал число CD4+ и CD8+ лимфоцитов в тимусе [24]. Расторопша активирует индуцированную фитогемагглютинином пролиферацию лимфоцитов [13]. Отмечена ее способность стимулировать пролиферацию лимфоцитов в лимфокультуре *in vitro* при добавлении к ней Конканавалина А; при этом происходило повышение уровня интерферона-гамма и ИЛ-10 [47].

Наличие у препаратов расторопши пятнистой иммуотропной активности еще более усиливает их позиции как гепатопротекторов, поскольку при многих заболеваниях печени отмечаются те или иные иммунологические сдвиги, коррекция которых является важной задачей.

Кроме того, комбинация этих двух видов активности может иметь перспективу применения их в реабилитации пациентов после и /или на фоне цитостатической терапии, которая зачастую оказывает крайне негативное влияние на функцию печени и иммунитет. В частности, цитостатик циклофосфан, значительно ухудшает детоксицирующую ее активность [7], что повышает токсичность параллельно принимаемых с ним препаратов. В этих условиях перспективным и обоснованным является применение средств, восстанавливающих функции печени.

Надо отметить и тот факт, что токсические метаболиты циклофосфана (дихлорэтилциклофосфамид и хлорацетальдегид) образуются при участии изоформы СУР3А цитохрома Р-450 [15], тогда как в формировании противоопухолевых метаболитов главная роль принадлежит изоформе СУР2В6 [38]. Было показано, что назначение ингибитора СУР3А тролеандомицина снижает образование токсических метаболитов циклофосфана, но не изменяет его противоопухолевой активности [48], что рекомендуется использовать в качестве эффективной модуляции метаболизма циклофосфана. В литературе содержатся данные о том, что силибинин ингибирует изоферменты цитохрома Р-450 СУР3А и СУР2С9 [14], а значит также снижает токсичность циклофосфана.

Перспективными представляются данные целого ряда исследований, проведенных независимо друг от друга учеными в различных странах мира — Канаде, США, Японии, Корее, в ходе которых была показана высокая превентивная активность силимарина против развития экспериментальных опухолей [31]: рака кожи, инициированного УФ-облучением [27], рака толстого кишечника, индуцированного азоксиметаном [28], рака простаты [41, 44], молочной железы, шейки матки [49].

Считается, что антиканцерогенная активность силимарина реализуется благодаря его способности ингибировать эндогенный опухолевый промотер ФНО-альфа [51]. В других исследованиях показано супрессирующее действие силимарина на индуцированную ФНО активацию ядерного фактора транскрипции (NF-каппа В), регулирующего экспрессию генов, участвующих в воспалении, цитопротекции и канцерогенезе [20, 25, 33].

Авторы описанных исследований считают необходимым продолжение дальнейших клинических исследований.

Доказанная в клинике антиканцерогенная активность препаратов расторопши служила бы еще одним основанием для использования их в реабилитации пациентов, получающих цитостатики, поскольку последние не только обладают иммуносупрессирующей, гепатотоксической активностью, но и способны сами инициировать развитие вторичных опухолей. Последнее их свойство также является серьезной клинической проблемой, требующей мер ее предотвращения.

Помимо этого, препараты расторопши обнаруживают у себя уrolитическое действие. Согласно данным литературы, расторопшу рекомендуется применять при нефролитиазе и лечении нефротоксичными препаратами.

Другой областью, в которой возможно применение препаратов расторопши пятнистой может быть профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, показано, что предварительное (до наложения лигатуры на коронарную артерию) введение силибина крысам в дозах 20, 50 и 80 мг/кг значительно снижало зону экспериментального инфаркта миокарда на 34,7, 35,0 и 50,6 % соответственно. В дозе 80 мг/кг силибин предотвращал развитие ишемической аритмии [16].

Выявлена способность силибинина уменьшать концентрацию холестерина в билиарном тракте как у людей, так и у крыс, что связывают с подавлением на его фоне синтеза холестерина в печени [36].

Силимарин и его флаволигнаны (силибинин, силидианин и силихристин) защищают микросомы и митохондрии кардиомиоцитов от повреждающего действия продуктов перекисного окисления липидов, индуцированного цитостатиком доксирубином [39].

Масло расторопши — натурсил оказывает благоприятное действие на липидный обмен, постепенно снижая в крови уровень общего холестерина, триглицеридов и бета-липопротеинов [5]. Препарат также оказывает общее благоприятное воздействие на организм: при введении внутрь повышает содержание общего белка в крови, снижает процессы трансминирования и уровня мочевины, стимулирует процессы эритропоэза; при местном нанесении стимулирует репаративные и регенеративные процессы при механических и термических повреждениях [9]. Спиртовой экстракт расторопши — силистронг рекомендуется применять при гипоксическом синдроме, гипознергетических состояниях в связи с активирующим влиянием его на ключевую систему оксидоредукции; при повышении физических нагрузок с учетом его способности повышать содержание белка, эритроцитов и гемоглобина [6].

Таким образом, проведенный анализ литературы, указывает на наличие у препаратов расторопши пятнистой наряду с гепатопротекторной активностью и других свойств: иммунотропных, антипролиферативных, липидкорректирующих, а также способности оказывать благоприятное влияние на метаболические процессы в организме в целом. Вышеизложенное обосновывает целесообразность дальнейшего активного изучения препаратов расторопши пятнистой и открывает более широкие перспективы их применения в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. В. Бабунашвили, Г. Ю. Судакова, *Тез. докл. X Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство"*, Москва (2002), с. 36.

2. Е. А. Батаков, *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(4), 53 – 55 (2001).
3. А. О. Буевверов, *Болезни органов пищеварения*, **3**(1), 40 – 45 (2001).
4. А. И. Венгеровский, В. С. Чучалин, Е. А. Молокова и др., *Фармакол. и токсикол.*, № 5, 67 – 69 (1987).
5. Ф. Н. Гильмиярова, В. М. Радомская, *Постижение сути*, Самарабланкиздат, Самара (1997).
6. А. В. Грушина, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Уфа (2002).
7. И. Е. Ковалев, Н. В. Шипулина, *Фармакол. и токсикол.*, **46**(4), 71 – 76 (1983).
8. Д. Р. Лоуренс, Б. Н. Бенитт, *Клиническая фармакология*, Медицина, Москва (2002).
9. Ю. В. Мякишева, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Уфа (2002).
10. Л. И. Самигуллина, Д. Н. Лазарева, *Инф. бюл. Пермской фарм. акад.*, № 4, 53 – 58 (2000).
11. Л. И. Самигуллина, *Тез докл. IV Конгр. РААКИ “Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии”*, Москва (2001), с. 292.
12. Л. И. Самигуллина, Д. Н. Лазарева, В. В. Плечев, *Здравоохр. Башкортостана*, Спецвып. № 3, 77 – 80 (2002).
13. Z. Amirghofran, M. Azadbakht and M. N. Karimi, *J. Ethnopharmacol.*, **72**(1), 167 – 172 (2000).
14. S. K. Beckmann, S. Rietbrock, R. Weyhenmeyer, et al., *Pharmacol. Toxicol.*, **86**(6), 250 – 256 (2000).
15. F. Bohnenstengel, U. Hofmann, M. Eichelbaum, et al., *Abstract Volum.*, **51**, Issue 314, 297 – 301 (1996).
16. H. Chen, *Chung. Kuo. Yao. Li. Hsueh. Pao.*, **13**(1), 69 – 71 (1992).
17. M. Conti, S. Malandrino and M. J. Magistretti, *Jpn. J. Pharmacol.*, **60**(4), 315 – 321 (1992).
18. G. Deak, *Orv. Hetil.*, **131**(24), 1291 – 1292, 1295 – 1296 (1990).
19. C. Dehmlow, *J. Erhard and H. de Groot*, *Hepatology*, **23**(4), 749 – 754 (1996).
20. S. Dhanalakshmi, R. P. Singh, C. Agarwal and R. Agarwal, *Oncogene*, **21**(11), 1759 – 1767 (2002).
21. J. Feher, I. Lang, K. Nekam, et al., *Tokai J. Exp. Clin. Med.*, **15**(12 – 13), 129 – 134 (1990).
22. O. P. Gupta, S. Sing, N. Bani, et al., *Phytomedicine*, **7**(1), 21 – 24 (2000).
23. C. Ioannides, D. Hall and D. Mulder, *Toxicology*, **28**, 313 – 321 (1983).
24. V. J. Johnson, M. F. Osuchowski, He Q and R. P. Sharma, *Planta Med.*, **68**(11), 961 – 865 (2002).
25. J. S. Kang, Y. I. Jeon, H. M. Kim, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **302**(1), 138 – 144 (2002).
26. S. Kaiyar, N. Korman, H. Mukhtar, et al., *Journal of the National Cancer Institute*, **89**(8), 556 – 566 (1997).
27. S. Katiyar, *Int. J. Oncol.*, **21**(6), 1212 – 1222 (2002).
28. H. Kohno, T. Tanaka, K. Kawabata, et al., *Int. J. Cancer*, **101**(5), 461 – 468 (2002).
29. I. Lang, *Tokai J. Exp. Clin. Med.*, **16**(2 – 3), 123 – 127 (1990).
30. I. Lang, *Ital. J. Gastroenterol.*, **2**(5), 283 – 287 (1990).
31. M. Lahiri-Chatterjee, S. K. Katiyar, R. R. Mohan and R. Agarwal, *Cancer Res.*, **59**(3), 622 – 632 (1999).
32. E. Magliulo, D. Scevola and G. Carosi, *Arzneimittel., Forsch.*, **29**, 1024 – 1028 (1979).
33. S. K. Manna, A. Mukhopadhyay, N. T. Van and B. B. Aggarwal, *J. Immunol.*, **163**(12), 6800 – 6809 (1999).
34. P. Muriel, T. Garciapina, V. Alvarez, et al., *Appl. Toxicol.*, **12**(6), 439 – 443 (1992).
35. P. Muriel and M. Mourelle, *J. Appl. Toxicol.*, **10**(4), 275 – 279 (1990).
36. G. Nassuato, R. M. Iemollo, M. Strazzabosso, et al., *J. Hepatol.*, **12**(3), 290 – 295 (1991).
37. R. Olinesgu, S. Nita and N. Pascu, *Med. Interne.*, **20**, 50 – 65 (1982).
38. R. Partha, J. Li, Ch. Charles, et al., *Abstract Volume*, № 27, *Is-sure* 6, 655 – 666 (1999).
39. J. Psotova, S. Chlopcikova, F. Grambal, et al., *Phytother. Res.*, **16**(1), 63 – 67 (2002).
40. L. Ramadan, H. Roushdy, G. Abu Senna, et al., *Pharmacol. Res.*, **45**(6), 447 (2002).
41. R. P. Singh, S. Dhanalakshmi, A. K. Tyagi, et al., *Cancer Res.*, **62**(11), 3063 – 3069 (2002).
42. B. S. Svendsen, A. Gjellestad, G. Eivindson, et al., *Tidsskr. Nor. Laegeforen.*, **122**(8), 777 – 780 (2002).
43. M. Tager, J. Dietzmann, U. Thiel, et al., *Free Radic. Res.*, **34**(2), 137 – 151 (2001).
44. A. Tyagi, N. Bhatia, M. S. Condon, et al., *Prostate*, **53**(1), 211 – 217 (2002).
45. A. Valenzuela, M. Aspillaga, S. Vial, et al., *Planta Med.*, **55**(5), 420 – 422 (1989).
46. K. Wellington and B. Jarvis, *Bio. Drugs*, **15**(7), 465 – 489 (2001).
47. C. Wilasrusmee, S. Kittur, G. Shah, et al., *Med. Sci. Monit.*, **8**(11), 439 – 443 (2002).
48. L. J. Yu, P. Drewes, K. Gustafsson, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **7**(11), 928 – 937 (1999).
49. X. Zi, J. Zhang, R. Agarwal and M. Pollak, *Cancer Res.*, **60**(20), 5617 – 5620 (2000).
50. X. Zi, D. K. Feyes and R. Agarwal, *Clin. Cancer Res.*, **4**(4), 1055 – 1064 (1998).
51. X. Zi, H. Mukhtar and R. Agarwal, *J. Nat. Cancer Inst.*, **89**(8), 556 – 566 (1997).
52. T. Zima, *Rev. Farm. Bioquim. Univ. San Paulo*, **34**(1), 136 (1998).
53. T. Zima, *Renal Failure.*, **20**(3), 471 – 479 (1998).

Поступила 04.09.03.

NEW PROSPECTS OF USING MILK THISTLE (*Silybum marianum*) PREPARATIONS

L. I. Samigullina and D. N. Lazareva

Pharmacology Chair, Bashkir State Medical University, ul. Lenina 3, Ufa, Baskortostan, 450000 Russia

Well-known and newfound properties of milk thistle (*Silybum marianum*) preparations are considered (including hepatoprotector, immunostimulant, antiproliferative, antisclerotic, etc.) and the ways of their realization are analyzed. Good prospects of further development of the drugs based on this medicinal plant are emphasized and the possibilities of wider clinical use are discussed.