

ние взаимодействий между NAT2 генотипами, генами, идентифицированными при злокачественных новообразованиях (толстая кишка, молочная железа) и множеством экологических факторов, позволило бы выявлять лиц с высоким риском развития определенных злокачественных образований. Эти возможности, вероятно, окажут значительное влияние на медицину нескольких следующих десятилетий.

Заключение

Обнаруженный около 40 лет назад ацетиляторный полиморфизм остается весьма актуальным, так как ряд лекарственных средств и ксенобиотиков метаболизируются в печени с помощью реакций ацетилирования. За последнее время достигнуты значительные успехи в понимании молекулярной генетики процессов ацетилирования. Генетически обусловленные отличия в метаболизме лекарственного препарата являются одной из причин индивидуальных колебаний в эффектах лекарственного средства. Полиморфизм N-ацетилтрансферазы 2 имеет отношение к метаболизму многих ариламинов, гидразинов и канцерогенных веществ. У человека существует 2 гена, ответственных за деятельность N-ацетилтрансферазы — NAT1 и NAT2. Полиморфизм гена NAT2 определяет различное соотношение генотипов и фенотипов NAT2 в популяциях. Согласно результатам нашего исследования, соотношение медленных и быстрых ацетиляторов среди европеоидов Гомельского региона составило 60:40 %. Также существуют предположения, что некоторые аллельные варианты гена NAT2 влияют на индивидуальную восприимчивость к определенным заболеваниям и новообразованиям.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Середенин, С. Б. Лекции по фармакогенетике / С. Б. Середенин. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 303 с.
2. Meyer, U. A. Polymorphism of human acetyltransferases / U. A. Meyer // Environmental Health Perspectives. — 1994. — Vol. 102, № 6. — P. 213–216.
3. Molecular Genetics and Epidemiology of the NAT1 and NAT2 Acetylation Polymorphisms / W. H. David [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers and Prev. — 2000. — Vol. 9, № 1. — P. 29–42.
4. Molecular mechanism of slow acetylation of drugs and carcinogens in humans / M. Blum [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. — 1991. — Vol. 88. — P. 5237–5241.
5. Correlation between acetylation phenotype and genotype in Chinese women / B. Zhao [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2000. — Vol. 56. — P. 689–692.
6. Distribution and concordance of N-acetyltransferase genotype and phenotype in an American population / M. Gross [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers and Prev. — 1999. — Vol. 8. — P. 683–692.
7. Ellard, G. A. Variations between individuals and populations in the acetylation of isoniazid and its significance for the treatment of pulmonary tuberculosis / G. A. Ellard // Clin. Pharmacol. Ther. — 1976. — Vol. 19. — P. 610–625.
8. Hildebrand, M. Determination of acetylator phenotype in Caucasians with caffeine / M. Hildebrand, W. Seifert // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1989. — Vol. 37. — P. 525–526.
9. N-acetyltransferase NAT1 and NAT2 genotypes and lung cancer risk / C. Bouchardy [et al.] // Pharmacogenetics. — 1998. — Vol. 8. — P. 291–298.
10. N-acetyltransferase polymorphisms and colorectal cancer: A HuGe review / N. Brockton [et al.] // Am. J. Epidemiol. — 2000. — Vol. 151. — P. 846–861.
11. Snider, D. E. Jr. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy / D. E. Jr. Snider // Tubercle. — 1980. — Vol. 61. — P. 191–196.
12. Azad Khan, A. K. The disposition and metabolism of sulfasalazine (salicylazosulphapyridine) in man / A. K. Azad Khan, S. C. Truelove, R. Aranson // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1982. — Vol. 13. — P. 523–528.
13. Das, K. M. Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine / K. M. Das, R. Dubin // Clin. Pharmacokinetics. — 1976. — Vol. 1, № 6. — P. 406–425.
14. Influence of acetylator status on sulphasalazine efficacy and toxicity in patients with rheumatoid arthritis / G. D. Kitas [et al.] // Scand. J. Rheumatol. — 1992. — Vol. 21. — P. 220–225.
15. Spielberg, S. P. N-acetyltransferases: Pharmacogenetics and clinical consequences of polymorphic drug metabolism / S. P. Spielberg // J. Pharmacokinetics. Biopharm. — 1996. — Vol. 24. — P. 509–519.
16. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms / D. W. Hein [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers and Prev. — 2000. — Vol. 9. — P. 29–42.
17. Johns, L. E. N-acetyl transferase-2 and bladder cancer risk: A meta-analysis / L. E. Johns, R. S. Houlston // Environ. Mol. Mutagen. — 2000. — Vol. 36. — P. 221–227.
18. N-acetyltransferase 2 and bladder cancer: An overview and consideration of the evidence for gene-environment interaction / J. Green [et al.] // Br. J. Cancer. — 2000. — Vol. 83. — P. 412–417.
19. Relationship between acetylator status, smoking, and diet and colorectal cancer risk in the north-east of England / M. R. Welfare [et al.] // Carcinogenesis. — 1997. — Vol. 18. — P. 1351–1354.
20. N-acetyltransferase-2 genetic polymorphism, well-done meat intake, and breast cancer risk among postmenopausal women / A. C. Deitz [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers and Prev. — 2000. — Vol. 9. — P. 905–910.
21. NAT2 slow acetylator genotype is associated with increased risk of lung cancer among non-smoking Chinese women in Singapore / A. Seow [et al.] // Carcinogenesis. — 1999. — Vol. 20. — P. 1877–1881.
22. N-acetylation polymorphism in patients with lung cancer and its association with p53 gene mutation / T. Oyama [et al.] // Anticancer Res. — 1997. — Vol. 17. — P. 577–581.
23. A pilot study testing the association between N-acetyltransferases 1 and 2 and risk of oral squamous cell carcinoma in Japanese people / T. Katoh [et al.] // Carcinogenesis. — 1998. — Vol. 19. — P. 1803–1807.

Поступила 21.09.2009

УДК 615.32:616.36-002

ПРЕПАРАТЫ РАСТОРОПШИ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Ю. И. Брель, А. Н. Лызиков, Э. С. Питкевич

Гомельский государственный медицинский университет

Препараты расторопши пятнистой обладают выраженными гепатопротекторными свойствами. В настоящее время рост интереса к данному лекарственному растению связан как с увеличением распространенности различных форм патологий печени, так и с открытием новых свойств его действующих компонентов.

Предлагаемый обзор содержит информацию о фармакологии, механизме действия, эффективности применения препаратов расторопши при заболеваниях печени и демонстрирует возможности их использования при других патологических состояниях.

Ключевые слова: расторопша пятнистая, силимарин, гепатопротекторные свойства, гепатит, цирроз печени.

HERBAL PREPARATIONS FROM MILK THISTLE: MECHANISMS OF ACTION AND APPLICATION IN LIVER DISEASES

Y. I. Brel, A. A. Lyzikov, E. S. Pitkevich

Gomel State Medical University

Herbal preparations from Milk Thistle possess documented hepatoprotective properties. Nowadays the increase of interest to this herbal drug is connected with the prevalence of different forms of liver pathology and with the discovery of new properties of its active components. This review contains information on pharmacology, mechanism of action, efficiency of Milk Thistle preparations applications in liver diseases and demonstrates possibilities of their using in other pathological states.

Key words: Milk Thistle, silymarin, hepatoprotective properties, hepatitis, liver cirrhosis.

Введение

Расторопша пятнистая (*Silybum marianum*-L.) с древних времен использовалась для лечения различных заболеваний печени. Первое упоминание о применении экстракта данного лекарственного растения содержится в трудах древнегреческого врача Теофраста (4 век до н.э.). Исследования швейцарского естествоиспытателя 18 века Альбрехта фон Галлера легли в основу практического применения расторопши в современной медицине [1, 2]. В 60-х годах прошлого столетия была установлена химическая структура основных действующих компонентов расторопши, известных под названием «силимарин». Силимарин обладает экспериментально и клинически доказанными гепатопротекторными свойствами, что позволяет использовать его при лечении таких нозологических форм печеночной патологии, как алкогольная болезнь печени, цирроз, вирусный и токсический гепатит. В настоящее время активно изучаются новые свойства и возможности применения данного лекарственного препарата, в частности, его противоопухолевое действие. Предлагаемый обзор содержит информацию о фармакологии, механизме действия, эффективности применения препаратов расторопши при патологии печени и демонстрирует возможности их использования при других патологических состояниях.

Химические и фармакокинетические свойства силимарина

Действующим компонентом расторопши является силимарин — стандартизированный экстракт, полученный из плодов данного растения и содержащий примерно 70–80 % флавонолигнанов, среди которых главным и наиболее активным компонентом является силибин (синоним — силибинин). Силибин представляет собой смесь двух диастереомеров А и В приблизительно в равной пропорции. В экс-

тракте также присутствуют другие флавонолигнаны: изосилибин, дегибросилибин, силидианин, силикрестин и несколько флавоноидов, главным образом, таксифолин [2, 3]. Поскольку силимарин обладает низкой абсорбционной способностью в кишечнике, применяются методы увеличения его биодоступности путем комбинации активного компонента силибинина с фосфатидилхолином (препарат «Силипид») или липосомами. После перорального приема силимарина пик концентрации в плазме достигается через 1–2 часа, период полувыведения составляет 6–8 часов [4, 5]. Силимарин метаболизируется в печени путем конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами, выводится преимущественно с желчью и в меньшей степени — с мочой. Наличие энтерогепатической циркуляции затрудняет изучение абсорбции силимарина. Побочные эффекты (слабительное действие, аллергические реакции) при применении препаратов расторопши встречаются редко [1, 5].

Препараты расторопши относятся к категории низкотоксичных веществ. В эксперименте на животных LD₅₀ при внутривенной инфузии составила для мышей 400 мг/кг, для крыс 385 мг/кг, для кроликов и собак 140 мг/кг. Величина LD₅₀ увеличивалась с замедлением скорости инфузии, а при пероральном применении препарата достигала 10 г/кг. При острой интоксикации смерть наступала от сердечно-сосудистой недостаточности [1].

Механизм действия

Гепатопротекторное действие препаратов расторопши обеспечивается несколькими механизмами, из которых наиболее важными являются антиоксидантные свойства и способность повышать регенерацию клеток печени.

Антиоксидантное действие. Одним из основных патогенетических механизмов пораже-

ния гепатоцитов при воздействии токсинов является избыточное накопление свободных радикалов, что сопровождается повреждением клеточных органелл и макромолекул. Антиоксидантный эффект силимарина обусловлен наличием фенольной структуры в молекуле его действующего вещества, благодаря чему он взаимодействует с активными формами кислорода и другими свободными радикалами. Силимарин предотвращает повреждение клеток, ингибируя перекисное окисление липидов (ПОЛ) не только путем прямого связывания радикалов, но и за счет увеличения концентрации глутатиона и повышения активности супероксиддисмутазы [6, 7]. Более того, взаимодействуя непосредственно с компонентами клеточных мембран, силимарин предотвращает нарушения состава липидных фракций, ответственных за поддержание нормальной текучести мембран, что является необходимым условием нормального функционирования клеток [5].

Антиоксидантное действие силимарина отчетливо продемонстрировано *in vitro* и на моделях окислительного стресса [1, 5]. Так, при воздействии CCl_4 на печень крыс применение силимарина приводило к полной нормализации повышенной активности трансаминаз. В экспериментах на крысах силимарин предотвращал парацетамол-индуцированный некроз гепатоцитов у 87,5 % животных [5], а при острой интоксикации ацетаминофеном силибин дигемисукцинат проявлял протекторные свойства за счет снижения ПОЛ и влияния на систему глутатиона, предотвращая повышение сывороточных трансаминаз [7].

Стимуляция синтеза белка. Силимарин способен ускорять регенерацию клеток печени путем повышения синтеза белка в поврежденной печеночной ткани. Эксперименты на лабораторных животных показали, что силибинин вызывает значительное увеличение формирования рибосом в гепатоцитах, и, как следствие, повышение синтеза структурных и функциональных белков, что является условием восстановления поврежденных гепатоцитов и нормализации функции печени. Механизм связан со стимуляцией активности РНК-полимеразы и активацией транскрипции рРНК. При этом в малигнизированных клетках скорость транскрипции ДНК не повышается, что исключает возможность стимуляции опухолевого роста [2, 8].

Противовоспалительное действие. Противовоспалительное действие препаратов расторопши наиболее изучено в отношении ткани печени. Так, показано, что силимарин вызывает ингибирование клеток Купфера, миграции нейтрофилов и подавляет синтез лейкотриенов за счет ингибирующего влияния на 5-липоксигеназу [5, 9]. При исследовании влияния силибинина на

функции изолированных клеток Купфера, было обнаружено, что данный препарат снижает продукцию лейкотриена В₄, образование супероксид анион радикала и оксида азота, не влияя на образование TNF- α [9]. С другой стороны, молекулярные основы противовоспалительного и антиканцерогенного действия силимарина, возможно, связаны с ингибированием активации NF- κ B, который регулирует экспрессию различных генов, ответственных за воспалительный процесс, цитопротекцию и канцерогенез [10].

Антифибротическое действие. Одним из основных механизмов фиброзирующего процесса является трансформация звездчатых клеток печени в миофибробласты, отвечающие за депонирование коллагеновых волокон в печени. Важную роль в фиброгенезе играет и избыток продуктов ПОЛ, который активирует звездчатые клетки печени. В экспериментальных моделях продемонстрировано замедление под влиянием силимарина темпов прогрессирования фиброза печени, что обусловлено как его антиоксидантным действием, так и подавлением синтеза коллагена. Fuchs EC с соавт. [11] в исследованиях, выполненных на изолированных звездчатых клетках печени крыс, показали, что силибинин ингибирует пролиферацию звездчатых клеток печени и их трансформацию в миофибробласты и снижает экспрессию генов, ответственных за синтез внеклеточных компонентов матрикса. Кроме того, силимарин селективно подавляет образование лейкотриенов клетками Купфера, ингибирует NF- κ B, а также различные киназы, участвующие в передаче сигнала [9].

Антитоксическое действие. Силимарин обладает регуляторным влиянием на проницаемость клеточных и митохондриальных мембран, повышая их устойчивость к повреждению ксенобиотиками, а также предотвращает абсорбцию токсинов гепатоцитами путем блокировки рецепторов связывания и ингибирования мембранных транспортных систем [12]. Эти свойства лежат в основе лечебного действия при лекарственном и токсическом повреждении печени. Одним из механизмов стабилизации клеточных мембран при применении силимарина является его ингибирующее влияние на цАМФ-фосфодиэстеразу и угнетение кальцийзависимой активации фосфолипаз [13]. Доказано, что силимарин препятствует проникновению в гепатоциты ядов бледной поганки (*Amanita phalloides*) путем конкуренции с транспортной мембранной системой [1, 12].

Противоопухолевое действие. В настоящее время исследование противоопухолевого действия силимарина является одной из приоритетных областей изучения свойств данного препарата. Экспериментальные работы последних лет показали способность силимарина

подавлять пролиферацию клеток различных опухолей (простаты, молочной железы, яичников, толстой кишки) путем модулирования регуляторов клеточного цикла, а также снижения секреции проангиогенных факторов [3, 14, 15]. В экспериментах *in vivo* было также продемонстрировано, что силимарин является химио-профилактическим агентом при воздействии различных канцерогенов (ультрафиолетовое излучение, 7,12-диметилбензантрацен и др.). Применение силимарина у онкологических больных может использоваться как дополнение к основной терапии с целью предотвращения или уменьшения токсического воздействия химио- и радиотерапии. В настоящее время проводятся клинические исследования по определению эффективности силимарина при различных видах онкологической патологии [16].

Прочие эффекты препаратов расторопши. В последнее время интерес к препаратам расторопши возрос в связи с изучением его альтернативных эффектов, не связанных с гепатопротекторными свойствами. Применение силимарина может быть перспективным при лечении сахарного диабета, заболеваний легких и почек, нейродегенеративных процессов. Активно изучается механизм действия силибина и его дериватов на клеточном и молекулярном уровнях, его эстрогенная активность [3].

Недавние исследования позволяют предположить, что силибинин может применяться для лечения диабета 2 типа благодаря его антигипергликемическим свойствам. В эксперименте на перфузируемых гепатоцитах крыс было показано, что силибинин ингибирует печеночную глюкозо-6-фосфатазу и подавляет глюконеогенез [17].

Силимарин обладает иммуномодулирующим действием и увеличивает секрецию IFN- γ , IL-4 и IL-10 в смешанной культуре лимфоцитов, а также ингибирует продукцию оксида азота в макрофагах [2].

Введение силимарина уменьшает концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности у крыс при гиперлипидемии, что предполагает возможность его использования в качестве потенциального гиполипидемического средства [18].

Силимарин может быть эффективен при лечении и предотвращении некоторых нейродегенеративных и нейротоксических процессов. Wang с соавт. продемонстрировали, что силимарин способен эффективно защищать допаминергические нейроны при липополисахарид-индуцированной нейротоксичности путем ингибирования активации микроглии [19].

Интересные данные были получены Jung с соавт. при исследовании воздействия силибина на микроорганизмы. Авторы установили, что си-

либин оказывает антибактериальное действие на метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* и на *Pseudomonas aeruginosa* в комбинации с некоторыми антибактериальными средствами, что открывает перспективу его применения в комбинированной антибактериальной терапии при инфекциях, вызванных антибиотикорезистентными микроорганизмами [20].

De F. Monbrison с соавт. продемонстрировали антималярийную активность дегидросилибина в экспериментах *in vitro*, что открывает перспективы его использования при заражении лекарственно устойчивыми штаммами *Plasmodium falciparum* [21].

Клиническое применение силимарина

Известные из народной медицины и доказанные выраженные гепатопротекторные свойства силимарина побудили многих исследователей к проведению клинических испытаний данного препарата при таких заболеваниях, как алкогольная болезнь печени, цирроз печени, острый и хронический вирусный гепатит, токсические и лекарственные поражения печени.

Алкогольная болезнь печени. Проведенные клинические исследования по эффективности применения препаратов расторопши при хронических алкогольных поражениях печени выявили благоприятное воздействие на клиническую симптоматику, биохимические показатели и отчасти на гистологические изменения печени. В то же время силимарин не обладает прямым эффектом на метаболизм этанола и не влияет на скорость удаления его из организма [22].

По данным Feher с соавт., которые применяли силимарин для лечения пациентов с хронической алкогольной болезнью печени (АБП) в течение 6 месяцев, воздействие препарата привело к нормализации активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), концентрации общего билирубина и улучшению гистологической картины печени [23]. Salmi с соавт. оценивали эффект применения силимарина у пациентов с АБП в течение 4 недель. В конце периода исследования авторы наблюдали достоверное снижение активности АСТ и АЛС на 30,1 и 40,8 % соответственно у пациентов, получавших силимарин, по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. При этом значимых различий по содержанию в сыворотке общего и конъюгированного билирубина отмечено не было [24].

Однако результаты отдельных клинических испытаний являются противоречивыми, что может быть следствием различий в количестве потребления алкоголя во время исследования и сложности патогенеза заболевания, а также различий состава использованных препаратов силимарина в зависимости от условий

культивирования и процесса экстракции [3]. Так, по данным Lucena с соавт., у пациентов с АБП, у которых другие причины болезни печени, включая гепатит С были исключены, после 6 месяцев лечения силимарином не было выявлено достоверных изменений активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), ГГТП, содержания альбумина, протромбинового времени, количества тромбоцитов [25].

Цирроз печени. В ряде клинических испытаний была продемонстрирована возможность замедления прогрессирования цирроза печени под влиянием терапии препаратами расторопши. Fegenci с соавт. исследовали эффективность применения силимарина у пациентов с гистологически подтвержденным циррозом. Средняя выживаемость после 4 лет использования данного препарата была достоверно выше у пациентов, получавших силимарин, по сравнению с контрольной группой, применявшей плацебо (58 и 39 % соответственно), но достоверных различий в биохимических маркерах обнаружено не было [26]. Однако исследование пациентов с гистологически подтвержденным алкогольным циррозом, проведенное Pages A. с соавт., не выявило достоверного положительного влияния на выживаемость после 2 лет лечения силимарином по сравнению с группой, получавшей плацебо [27].

Лекарственные и токсические повреждения печени. Известно, что применение многих лекарственных средств, таких как рифампицин, изониазид и других, может привести к повреждению печени, особенно при длительном их использовании. Результаты клинических исследований показывают, что комбинация силимарина с потенциально гепатотоксическими лекарственными препаратами может снизить или полностью предотвратить их побочные эффекты [5].

Особого внимания заслуживает терапевтический эффект силимарина при отравлении бледной поганкой (*Amanita phalloides*). При изучении протекторного действия силимарина на лабораторных животных было установлено, что чем больше времени прошло после введения токсина, тем менее эффективно применение данного лекарственного средства. В экспериментах на мышцах силимарин, введенный внутривенно до или в течение 10 минут после интоксикации, показал 100 % эффективность [1]. При пероральном введении LD₅₀ *Amanita phalloides* собакам не погибло ни одно животное, получившее силимарин через 5 и 24 часа после интоксикации, при этом препарат уменьшил степень некроза печени и изменения биохимических показателей [28].

Результаты ретроспективных исследований терапии отравлений бледной поганкой продемонстрировали положительный эффект от при-

менения силимарина. Enjalbert с соавт. провели ретроспективное исследование клинических данных 2108 пациентов, госпитализированных за 20 лет в Северной Америке и Европе с отравлением аматоксином, и статистическое сравнение количества выживших и умерших подтвердило положительный эффект при использовании силибина в моно- и комбинированной терапии [29]. Hruby с соавт. выявили, что тяжесть повреждения печени была тем меньше, чем раньше от момента потребления токсина начиналось лечение силибинином. Однако введение силибина даже через 48 часов после отравления было способно эффективно предотвращать повреждение печеночной ткани [30].

Данные исследования подтверждают возможность использования силимарина как антитота при отравлении бледной поганкой.

Вирусный гепатит. Силимарин не оказывает прямого влияния на репликацию вируса гепатита, однако благодаря ингибирующему действию на воспалительные и цитотоксические процессы, вызванные вирусной инфекцией, а также стимулирующему влиянию на регенерацию печени данный препарат способен оказывать положительный эффект при вирусных поражениях печени. При вирусном гепатите С антиоксидантный эффект терапии способствует снижению риска злокачественной трансформации гепатоцитов [5].

Magliulo с соавт. [31] показали, что у достоверно большего числа пациентов с острым гепатитом А или В наблюдалась нормализация АСТ и билирубина после 21 дня лечения силимарином по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Различия в динамике между АЛТ и ЩФ между двумя группами были незначительны.

При применении силибина при гепатите С Buzzelli и соавторы выявили статистически достоверное снижение активности трансаминаз у пациентов, получавших силибин по сравнению с группой плацебо, а также снижение активности АСТ по сравнению с исходным уровнем в группе силибина. Однако достоверного изменения АЛТ, ЩФ, ГГТП, билирубина не наблюдалось [32]. В группе пациентов с хроническим гепатитом В и С, получавших силипид, было выявлено статистически достоверное снижение трансаминаз и ГГТП по сравнению с исходным уровнем и группой получавшей плацебо [33]. Сходные данные были получены Vailati с соавт. при изучении хронического гепатита как вирусного, так и алкогольного генеза [34]. При оценке действия силибин-витамин Е-фосфолипидного комплекса у пациентов с вирусом гепатита С, получавших данный препарат, наблюдалась достоверное и устойчивое уменьшение АЛТ и АСТ в сыворотке крови по сравнению с контролем [35].

Оценка результатов исследования применения силимарина у пациентов с гепатитом В или С осложняется малым количеством пациентов, нехваткой в некоторых исследованиях контроля с помощью плацебо, группировкой гепатитов различной этиологии в одну категорию [2]. Тем не менее большинство клинических испытаний показали, что у пациентов с вирусным гепатитом применение силимарина приводит к снижению активности трансаминаз, но до сих пор остается не ясным его влияние на прогрессирование и исход заболевания, что требует дальнейшего изучения.

Заключение

Флавоноиды из расторопши пятнистой: силимарин и его структурный компонент — силибинин обладают выраженными гепатопротекторными свойствами и способны оказывать терапевтическое воздействие за счет четырех основных механизмов:

- 1) как антиоксиданты и регуляторы внутриклеточного содержания глутатиона;
- 2) как стабилизаторы и регуляторы проницаемости, препятствуя попаданию гепатотоксических веществ в гепатоциты;
- 3) как активаторы синтеза рибосомальной РНК, стимулируя регенеративные процессы в печени;
- 4) как ингибиторы трансформации звездчатых гепатоцитов в миофибробласты, процесса, приводящего к циррозу печени.

При проведении экспериментальных исследований показано, что препараты расторопши обеспечивают защиту печени при воздействии различных гепатотоксических агентов. Имеются сообщения о том, что силимарин оказывает не только гепатопротекторное действие, но и эффективен в терапии ряда других заболеваний. Активно изучаются механизмы противоопухолевого действия данного препарата. Предполагается, что силимарин может оказывать терапевтический эффект при сахарном диабете, заболеваниях почек, малярии, атеросклерозе, некоторых нейродегенеративных и нейротоксических процессах.

В настоящее время силимарин входит в список препаратов, применяемых при токсических повреждениях печени (алкоголизм; интоксикация галогенсодержащими углеводородами, соединениями тяжелых металлов; лекарственные поражения печени), хроническом гепатите, циррозе печени. Силимарин также оказывает выраженный терапевтический эффект при отравлении бледной поганкой. Большинство проведенных клинических испытаний продемонстрировали улучшение биохимических показателей функции печени при применении данного препарата. Однако полученные в исследованиях результаты диктуют необходимость дальнейшего изучения действия препаратов расторопши на течение и отдаленные результаты лечения заболеваний различной этиологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Pharmacology of Silymarin / F. Fraschini [et al.] // Clin. Drug Invest. — 2002. — Vol. 22, № 1. — P. 51–65.
2. Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review / K. E. Mayer [et al.] // Journal of Viral Hepatitis. — 2005. — Vol. 12. — P. 559–567.
3. Kren, V. Silybin And Silymarin — new effects and applications / V. Kren, D. Walterova // Biomed. Papers. — 2005. — Vol. 149, № 1. — P. 29–41.
4. Pharmacokinetic studies with silymarin in human serum and bile / D. Lorenz [et al.] // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 1984. — Vol. 6, № 10. — P. 655–661.
5. Pradhan, S. C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine / S. C. Pradhan, C. Girish // Indian J. Med. Res. — 2006. — Vol. 124, № 5. — P. 491–504.
6. Effect of free radical scavengers on superoxide dismutase (SOD) enzyme in patients with alcoholic cirrhosis / J. Feher [et al.] // Acta Medica Hungarica. — 1988. — Vol. 45, № 3/4. — P. 265–276.
7. Silybin dihemisuccinate protects against glutathione depletion and lipid peroxidation induced by acetaminophen on rat liver / R. Campos [et al.] // Planta Med. — 1989. — Vol. 55, № 5. — P. 417–419.
8. Sonnenbichler, J. Mechanism of action of silibinin. V. Effect of silibinin on the synthesis of ribosomal RNA, mRNA and tRNA in rat liver in vivo / J. Sonnenbichler, I. Zettl // Hoppe Seylers Z Physiol. Chem. — 1984. — Vol. 365, № 5. — P. 555–566.
9. Inhibition of Kupffer cells as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin / C. Dehmlow [et al.] // Hepatology. — 1996. — Vol. 24, № 4. — P. 749–754.
10. Selective inhibition of NF- κ B activation by the flavonoid hepatoprotector silymarin in HepG2. Evidence for different activating pathways / C. Saliou [et al.] // FEBS Lett. — 1998. — Vol. 440. — P. 8–12.
11. Effects of silibinin and of a synthetic analogue on isolated rat hepatic stellate cells and myofibroblasts / E. C. Fuchs [et al.] // Arzneimittelforschung. — 1997. — Vol. 47, № 12. — P. 1383–1387.
12. Characterization of a transporting system in rat hepatocytes: studies with competitive and non-competitive inhibitors of phalloidin transport / K. Munter [et al.] // Biochem. Biophys. Acta. — 1986. — Vol. 860, № 1. — P. 91–98.
13. Silymarin: potent inhibitor of cyclic AMP phosphodiesterase / H. P. Koch [et al.] // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 1985. — Vol. 7, № 8. — P. 409–413.
14. Antiproliferative and apoptotic effects of silibinin in rat prostate cancer cells / A. Tyagi [et al.] // Prostate. — 2002. — Vol. 153, № 3. — P. 211–217.
15. Antitumour activity of the silybin-phosphatidylcholine complex IdB 1016, against human ovarian cancer / D. Gallo [et al.] // Eur. J. Cancer. — 2003. — Vol. 39. — P. 2403–2410.
16. Anticancer potential of silymarin: from bench to bed side / R. Agarwal [et al.] // Anticancer Res. — 2006. — Vol. 26, № 6B. — P. 4457–4498.
17. The flavonoid silibinin decreases glucose-6-phosphate hydrolysis in perfused rat hepatocytes by an inhibitory effect on glucose-6-phosphatase / B. Guigas [et al.] // Cell Physiol. Biochem. — 2007. — Vol. 20, № 6. — P. 925–934.
18. Skottova, N. Silymarin as a potential hypocholesterolaemic drug / N. Skottova, V. Kreeman // Physiol. Res. — 1998. — Vol. 47. — P. 1–7.
19. 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.
20. Jung, H. J. Synergistic antibacterial effect between silybin and N,N'-dicyclohexylcarbodiimide in clinical Pseudomonas aeruginosa isolates / H. J. Jung, D. G. Lee // J. Microbiol. — 2008. — Vol. 46, № 4. — P. 462–467.
21. In vitro antimalarial activity of flavonoid derivatives dehydrosilybin and 8-(1;1)-DMA-kaempferide / De F. Monbrison [et al.] // Acta Trop. — 2006. — Vol. 97, № 1. — P. 102–107.
22. Ethanol elimination in man under influence of hepatoprotective silibinin / M. Varga [et al.] // Blutalkohol. — 1991. — Vol. 28, № 6. — P. 405–408.
23. Liver protective action of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases / I. Feher [et al.] // Orv. Hetil. — 1989. — Vol. 130. — P. 2723–2727.
24. Salmi, H. A. Effects of silymarin on chemical, functional and morphological alterations of the liver. A double-blind controlled study / H. A. Salmi, S. Sarna // Scand. J. Gastroenterol. — 1982. — Vol. 17. — P. 517–521.
25. Effects of silymarin MZ-80 on oxidative stress in patients with alcoholic cirrhosis Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study / M. I. Lucena [et al.] // Int. J. Clin. Pharmacol. Therapeut. — 2002. — Vol. 40, № 1. — P. 2–8.

26. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver / P. Ferenci [et al.] // *J. Hepatol.* — 1989. — Vol. 9, № 1. — P. 105–113.
27. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial / A. Pares [et al.] // *J. Hepatol.* — 1998. — Vol. 28, № 4. — P. 615–621.
28. Protection by silibinin against *Amanita phalloides* intoxication in beagles / G. Vogel [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 1984. — Vol. 73. — P. 355–362.
29. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis / F. Enjalbert [et al.] // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 2002. — Vol. 40, № 6. — P. 715–757.
30. Chemotherapy of *Amanita phalloides* poisoning with intravenous silibinin / K. Hruby [et al.] // *Hum. Toxicol.* — 1983. — Vol. 2, № 2. — P. 183–195.
31. Results of a double blind study on the effect of silymarin in the treatment of acute viral hepatitis, carried out at two medical centres / E. Magliulo [et al.] // *Med. Klin.* — 1978. — Vol. 73, № 28/29. — P. 1060–1065.
32. Therapeutic effect of silipide in patients with chronic hepatitis C non-responders (NTs) to interferon (IFN) treatment / G. Buzzelli [et al.] // *J. Hepatol.* — 1994. — Vol. 21, № 1. — P. 100.
33. A pilot study on the liver protective effect of silybin-phosphatidylcholine complex (IdB1016) in chronic active hepatitis / G. Buzzelli [et al.] // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* — 1993. — Vol. 31, № 9. — P. 456–460.
34. Randomized open study of the dose-effect relationship of a short course of IdB 1016 in patients with viral or alcoholic hepatitis / A. Vailati [et al.] // *Fitoterapia.* — 1993. — Vol. 64, № 3. — P. 219–228.
35. Treatment with silybin-vitamin E-phospholipid complex in patients with hepatitis C infection / K. Falasca [et al.] // *J. Med. Virol.* — 2008. — Vol. 80, № 11. — P. 1900–1906.

Поступила 24.08.2009

УДК 616.12-005.4:616.151+537.32+541.67:611.018.5

ИЗМЕНЕНИЕ БИОЭЛЕКТРЕТНЫХ СВОЙСТВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Н. В. Николаева

Гомельский государственный медицинский университет

Проанализированы данные изменения биоэлектрических свойств крови в клинических группах пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. Подтверждено предположение, что изменение биоэлектрических свойств крови можно рассматривать как неспецифический маркер степени патологических изменений сердечно-сосудистой системы, в том числе и в условиях дестабилизации гемоваскулярного гомеостаза. По величине остаточного заряда удалось дифференцировать клинические группы с учетом степени тяжести основного заболевания. Пациенты с ишемической болезнью сердца имеют более высокую, чем условно здоровые, величину остаточного заряда, которая еще более увеличивается с повышением функционального класса стабильной стенокардии напряжения, а также при наличии сопутствующих патологий, таких как артериальная гипертензия.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, биоэлектрические свойства крови.

ESTIMATION OF BIOELECTRET PROPERTIES OF BLOOD IN PATIENTS OF CLINICAL GROUPS SICK WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

N. V. Nikolaeva

Gomel State Medical University

The given bioelectret properties of blood of clinical groups sick by ischemic heart disease and control group are analysed. The assumption is confirmed, that change bioelectret properties of blood can be considered, how a nonspecific marker of a degree of pathological changes of cardiovascular system, including, and in conditions of destabilization of hemovascular homeostasis. On size of a residual charge it was possible to differentiate clinical groups on a degree of weight of the basic disease. Patients with ischemic heart disease have higher, than conditionally healthy, size of a residual charge which even more increases with increase of a functional class of a stable stenocardia of a pressure, and also at presence of accompanying pathologies, such as an arterial hypertension.

Key words: ischemic heart disease, bioelectret properties of blood.

Введение

Согласно современным представлениям, одним из основных механизмов развития и прогрессирования ИБС является дестабилизация гемоваскулярного гомеостаза [1]. Доказано, что нарушение функционального состояния эндотелия, повышение агрегационной активности тромбоцитов, вязкости крови играет роль пускового механизма развития ИБС, обуславливает тяжесть течения и прогноз заболевания [2, 3].

Диагностика ИБС — проблема, весьма подробно освещенная как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Тем не менее специалисты

вновь и вновь возвращаются к ней как в связи с появлением новых поколений диагностической техники, так и с изменением концепций проведения лечебных мероприятий у больных [4].

В настоящее время практическая медицина не всегда может применить достижения технических наук при обследовании пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы не только в связи с их длительностью, дороговизной и сложностью, но часто из-за отсутствия научного обоснования таких исследований. К сожалению, в современной лабораторной практике отсутствуют средства и методы, которые