# ВВЕДЕНИЕ

Расторопша пятнистая (Silybum marianum), ее народные названия: Девясил чёрный, Молочный чертополох, Комочник, Марьин чертополох, Марьины колючки, осот белый, остропестр, растопша, татарин. Первое упоминание в литературе - 1089 год. С древних времен людям известны целебные свойства Расторопши пятнистой. Её широко применяют в народной медицине для лечения цирроза печени, при отравлениях различными ядами, при гепатитах, псориазе. Расторопша является одним из самых изученных растений.

Целью курсовой работы является: изучение всевозможных источников информации и систематизация полученных знаний о Расторопше пятнистой.

Задачи курсовой работы:

. Рассказать об истоках использования Расторопши пятнистой в качестве лекарственного растения;

. Изложить общие сведения о морфологии растения, методах качественного и количественного анализа лекарственного растительного сырья, химическом составе лекарственного растительного сырья;

. Привести информацию о лекарственных средствах на основе Расторопши пятнистой;

. Дать общие представления о возможностях применения лекарственных средств на основе Расторопши пятнистой;

## 1. Из истории использования Расторопши пятнистой

Расторопша пятнистая одно из самых древних лекарственных растений, известных людям. Вегетативные и генеративные органы этого растения в разной форме: настои, порошки, отвары используются в медицине уже более 2000 лет. Интересно, что Расторопшу пятнистую использовали в качестве пищи: добавляли в салаты, варили, готовили напитки из её плодов.

В одном из древних преданий говорится, что Дева Мария брызнула на листья Расторопши своим молоком - поэтому у кормящих грудью матерей, принимающих лекарственные средства из этого растения, более обильная лактация. Расторопша - воистину уникальное растение, способное лечить отравление Бледной поганкой.[4]

Греческий травник Диоскорид описал Расторопшу в манускрипте «De material medicа» и предложил использовать чай из Расторопши для лечения укусов змей. Плиний старший - древнеримский ученый - упоминал, что сок этого растения в сочетании с медом является отличным желчегонным средством. Причем оба автора называли Расторопшу Silibon, что в переводе с греческого обозначает “кисточка”. Авицена также советовал использовать Расторопшу для лечения змеиных укусов.

Как признанный гепатопротектор, Расторопша пятнистая используется в медицине со Средневековья. В 17 веке английский фармацевт Калпепиер рекомендует использовать ее для лечения бубонной чумы, заболеваний печени и селезенки. В начале 18 века немецкий клиницист Радемахер успешно лечит пациентов с желтухой, желчекаменной болезнью и хроническим кашлем, используя плоды Расторопши.

Доктор Рейль в конце 18 века вводит настойку Расторопши в гомеопатическую практику, а немецкий гомеопат Виндебанд применяет ее при носовых и геморроидальных кровотечениях, а доктор Прель - при алкогольном циррозе печени.

В русских справочниках о целебных растениях Расторопша (чертополох) упоминается как средство, для лечения гепатита, желчнокаменной болезни, колита, геморроя - отвары и настои семян; в качестве слабительного и потогонного средства советуют применять листья Расторопши.

В шестидесятых годах двадцатого века применение Расторопши пятнистой сводится к лечению заболеваний печени и желчного пузыря. В 1968 году Вагнер получает основные действующие вещества из плодов Расторопши пятнистой и называет их «силимарином», при этом еще не предполагая, что в силимарин входит несколько соединений, получивших название флаволигнанов. Позднее данный факт обнаруживается тем же Вагнером и Селигманом и делается предположение, что силибинин является самым активным действующим компонентом (что на деле оказывается неверным). В эти годы начинают получать экстракт из плодов Расторопши промышленным способом, а через 10 лет патентуют технологию производства силимарина и силимарин проходит стандартизацию в качестве лекарственного средства.

Расторопша включена в государственные фармакопеи многих старан мира, в том числе и в Государственную фармакопею Республики Беларусь. Силимарин является единственным антидотом в отношении ядов бледной поганки.

И, несмотря на длительное изучение лечебных свойство Расторопши пятнистой, ученые до сих пор проводят эксперименты, ставят гипотезы и предположения о возможностях данного растения.

силибинин лекарственный расторопша сырье

2. Описание Расторопши пятнистой

Расторопша пятнистая - травянистое двулетние растение (в культуре однолетнее) из семейства сложноцветных (Asteraceae) высотой до 1,5 м. Род Silybum включает всего два вида: Silybum marianum с пятнистыми листьями и Silybum eburneum с зелеными листьями. Некоторые авторы утверждаают, что эти два растения хорошо скрещиваются между собой. Причем окраска наследствуется по моногибридному механизму. Есть предположение, что род Расторопша состоит только из одного вида: Silybum marianum с двумя формами.

Стебель ребристый, прямой или ветвистый в верхней части, бороздчатый, цилиндрический, голый или слегка опушенный, покрытый мучнистым налётом.

Листья нижние собраны в розетку. Они продолговато-эллиптические, перистолопастные или перисторассеченные по краю колючезубчатые, тёмно-зелёные, лоснящиеся, с многочисленными белыми пятнами на черешках, длиной до 80 см. Верхние листья ланцетные, мельче по размеру, чем нижние, сидячие стеблеобъемлющие, неглубоколопастные, зубчатые по краю с желтыми колючками. Самые верхние листья совсем мелкие, у них большие стеблеобъемлющие лопасти у основания, а верхушка вытянута. [19]

Корневая система стержневая.

Соцветия представляют собой шаровидные корзинки, длиной 3-6 см. Листочки обертки слабоопушенные или голые. Цветоложе плоское, мясистое. Цветки в корзинке трубчатые, обоеполые, пурпурные или лилово-малиновые, реже белые; по краю листьев на стебле и цветоносах находятся острые, желтые колючки. Распускание цветков в соцветии центробежное.

Плоды - семянки с плотной блестящей черной кожурой, эллиптической или обратнояйцевидной формы, до 8 мм длиной и шириной в 2-4 мм, имеется шелковистый придаток-хохолок (паппус), благодаря которому они быстро разлетаются. Волоски этого хохолка не совсем равны между собой, они в 2-3 раза длиннее семянки и образуются они из прицветника. В процессе созревания плоды перетерпевают ряд морфологических и физиолого-биохимических изменений: цвет перикарпия семян изменяется от кремового до ярко-бурого или черного, содержание масла в семядолях зародыша увеличивается с 1,26 до 26,78%, а флаволигнанов с 0,71 до 21, 32 мг/г сухих плодов. Масса плодов возрастает от 5 до 26 мг. Зрелые семена сохраняют всхожесть в течении длительного периода времени. Каждая корзинка образует около 100 семянок, а на одном растении могут зацветать 10-50 корзинок.[19]

Цветёт с июля до поздней осени. Плоды созревают неравномерно в сентябре-октябре.[11]

3. Культивирование, ареал произрастания

Родиной Расторопши принято считать Южную Европу и Северную Африку - Египет в частности. Ареал Расторопши пятнистой охватывает Западную Европу, Малую и Среднюю Азию, Северную Америку, Среднюю Африку, Китай, индию и Южную часть Австралии. Расторопша распространена в южных районах европейской части России, на Кавказе и в Западной части Сибири. В Беларуси встречается довольно редко. Растет на пустырях, на не возделываемых местах, по краям дорог. В некоторых местах считается весьма злостным сорняком. Хорошо культивируется.

Расторопшу можно выращивать во всех районах, где морозный период не превышает 150 дней. По своим биологическим особенностям она относится к довольно неприхотливых растений умеренного климата. Морозы ниже -10 градусов Цельсия приводят к гибели растений. Расторопша - засухоустойчивое растение, особенно во второй половине периода вегетации.[11]

4. Заготовка растительного сырья, хранение

Заготовка сырья производится в специализированных хозяйствах. Сбор плодов производят в конце августа - сентябре, в период засыхания обёрток на большинстве боковых корзинок. Расторопшу нельзя собирать в две фазы из-за больших потерь. Ее собирают исключительно однофазным способом (прямым комбайнированием) и только утром или вечером, когда растение не раскрылось. При этом применяют обычные зерновые комбайны. Урожайность этой культуры около 10-15 ц/га. Заготовку проводят путём скашивания надземной части в первую половину дня с помощью сенокосилок, полученную массу подсушивают на току и обмолачивают, при этом хохолок на семянках легко обламывается. Плоды отделают от примесей и досушивают на сушилках.

Хранят на складах в сухих, хорошо проветриваемых помещениях, в специальной кладовой для плодов и семян. Срок годности 3 года.

5. Химический состав

В качестве лекарственного растительного сырья используют зрелые плоды - Silybi mariani fructus, из которых получают экстракты и концентрированные вытяжки фракций флаволигнанов (2.8-3.8%): силибина, силиданина и силикристина.

Флаволигнаны - особый класс биологически активных веществ, которые можно отнести и к флавоноидам и к фенилпропаноидам. Плоды Расторопши пятнистой содержат силибин А, В, изосилибин А, В, силикристин, изосиликристин, силиданин, таксифолин.



Рисунок 1. Флаволигнаны Расторопши пятнистой: 1 - силибин А, 2 - силибин В, 3 - изосилибин А, 4 - изосилибин В, 5 - силикристин, 6 - изосиликристин, 7 - силидианин, 8 - таксифолин

Выявленные различия в содержании силибина А и В, изосилибина А и В, силикристина, изосиликристина и силидианина позволили выделить две хеморасы этоголекарственного растения - силибининовую, содержащую 68-69% силибинина, в котором основную массу составляют силибины А и В, 25-27% силикристина, и силидианиновую, содержащую 47-57% силидианина на фоне низкого содержания силикристина и силибинина, в котором основную массу составляют изосилибины А и В.[20]

По количеству флаволигнанов плоды преобладают над листьями и корнями, потому именно их используют в качестве лекарственного растительного сырья, для получения лекарственных средств с гепатопротекторным действием.

Кроме основных действующих веществ в плодах Расторопши можно обнаружить и жирное масло (32%). Масло плодов представляет собой жидкость желтоватого цвета и используется в медицине для лечения ран, язв, пролежней и воспалительных процессов, а также в косметической промышленности. В составе масла присутствуют жирные кислоты: линолевая (56%), линоленовая, олеиновая (21%), миристиновая (0,1%), пальмитиновая (8%), стеариновая (5%), бегеновая (2%) и арахиновая (3%). Так как преобладают ненасыщенные жирные кислоты, то для него прогнозируют проявление F-витаминной активности. Также в липофильной фракции плодов обнаружен токоферол - 0,038%, стеролы - 0,063%, фосфолипиды.

Белок в плодах составляет 25-30%. В состав белка входят все незаменимые аминокислоты, потому жмых плодов используют в качестве ценной кормовой добавки в животноводстве.

Углеводы - клетчатка (26%), моносахариды и дисахариды - рамноза, ксилоза, арабиноза, глюкоза.

Флавоноиды: квернетин, силандрин, кемпферол, апигенин, эриодиктиол, нарингенин, таксифолин, лютеолин, рутин.

Имеются сведения о наличии водорастворимых витаминов - витамины группы В, а также жирорастворимых витаминов - A, D, E, F.

А также присутствуют биогенные амины, такие как тирамин и гистамин, смолы. Плоды концентрируют Cu и Se. Микроэлементы распределены пректически равномерно среди всех органов растения.

В листьях Расторопши пятнистой содержатся флавоноиды: апигенин, лютеолин, кемпферол и их гликозиды, щавелевая кислота, антоцианы. Обнаружены 15 аминокислот, 7 из которых являются незаменимыми. Больше всего аспарагиновой и глутаминовой кислоты.

В корнях Расторопши обнаружен алантолантон.[19]

### 6. Идентификация лекарственного растительного сырья Расторопши пятнистой - Silybi mariani fructus

### 6.1 Макроанализ

Плоды - семянки без хохолка, яйцевидной формы, слегка сдавленные с боков, длиной от 5 до 8 мм, шириной от 2 до 4 мм. Верхушка косоусеченная с выступающим тупым толстым остатком столбика и островершинным валиком вокруг него или без остатка столбика. Основание семянки тупое, рубчик щелевидный или округлый. Поверхность гладкая, иногда, продольно морщинистая, блестящая или матовая, часто пятнистая. На поперечном срезе плода под лупой с десятикратным увеличением видны: перикарпий, плотно сомкнутый с семенной кожурой, две семядоли и зародыш. Цвет от черного до светло-коричневого, иногда с сиреневым оттенком, валик более светлый. Вкус слегка горьковатый. Запах отсутствует.

### 6.2 Микроанализ

Основную массу семени составляют крупные семядоли, выполненные тонкостенными клетками запасающей паренхимы. Клетки семядолей содержат жирное масло и алейроновые зерна. В клетках запасающей паренхимы, так же часто встречаются мелкие друзы.

Перикарпий на поперечном срезе состоит из нескольких слоев: эпидермальный слой - клетки палисадоподобно вытянутые, наружные и боковые стенки сильно утолщены; пигментный слой - один ряд клеток с красновато-коричневым содержимым; слой волокнистых клеток мезокарпа 6-7 рядов крупных клеток с сетчатыми и спиральным утолщениями стенок. Оболочка семени, плотно сросшаяся с перикарпием, представлена снаружи мощным слоем склереид вытянутой формы с утолщенными стенками. Семена без эндосперма.[5]

### 6.3 Тонкослойная хроматография

Испытуемый раствор К 1,0 г измельченного сырья (500) (2.9.12) прибавляют 10 мл метанола Р, нагревают с обратным холодильником в водяной бане при температуре 70°С в течение 5 мин, охлаждают и фильтруют. Фильтрат выпаривают досуха, остаток растворяют в 1,0 мл метанола Р. Раствор сравнения. 2 мг силибинина Р и 5 мг таксифолина Р растворяют в 10 мл метанола Р. Пластинка: ТСХ пластинка со слоем силикагеля Р. Подвижная фаза: кислота муравьиная безводная Р - ацетон Р - метиленхлорид Р (8,5:16,5:75, об/об/об). Наносимый объем пробы: 30 мкл испытуемого раствора и 10 мкл раствора сравнения в виде полос. Фронт подвижной фазы: не менее 10 см от линии старта.

Высушивание: при температуре от 100°С до 105°С. Проявление: теплую пластинку опрыскивают раствором 10 г/л дифенилборной кислоты аминоэтилового эфира Р в метаноле Р и затем раствором 50 г/л макрогола 400 Р в метаноле Р. Через 30 мин пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм.

|  |  |
| --- | --- |
| Верх хроматографической ячейки | |
| Силибинин: флуоресцирующая зона желтовато-зеленого цвета | Флуоресцирующая зона желтоватозеленого цвета (силибинин) |
| Таксифолин:флуоресцирующая зона оранжевого цвета | Флуоресцирующая зона оранжевого цвета (таксифолин) |
|  | Флуоресцирующая зона желтоватозеленого цвета (силикристин) |
|  | Флуоресцирующая зона голубого цвета (линия старта) |
| Раствор сравнения | Испытуемый раствор |

Рисунок2. Хроматографическая ячейка

На хроматограмме испытуемого раствора могут обнаруживаться другие флуоресцирующие зоны оранжевого и желтовато-зеленого цвета между зонами силибинина и таксифолина.[5]

## 7. Методы контроля качества ЛРС. Количественные показатели

### 7.1 Определение содержания силимарина в пересчете на силибинин. Жидкостная хроматография

Испытуемый раствор. 5,00 г измельченного сырья (500) (2.9.12) помещают в аппарат для экстракции, прибавляют 100 мл петролейного эфира Р и нагревают в водяной бане в течение 8 ч. Обезжиренный остаток сырья охлаждают до комнатной температуры и помещают в аппарат для экстракции и экстрагируют 100 мл метанола Р в водяной бане в течение 5 ч. Метанольный экстракт упаривают в вакууме до объема около 30 мл, фильтруют в мерную колбу вместимостью 50 мл, ополаскивая аппарат для экстракции и фильтр метанолом Р, и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. Раствор сравнения. Навеску ФСО сухого экстракта расторопши стандартизованного, соответствующую 5,0 мг силибинина (m1, г), растворяют в метаноле Р и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем.

Условия хроматографирования:

колонка длиной 0,125 м и внутренним диаметром 4 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р с размером частиц 5 мкм;

подвижная фаза. Подвижная фаза А: кислота фосфорная Р - метанол Р - вода Р (0,5:35:65,об/об/об); Подвижная фаза В: кислота фосфорная Р - метанол Р - вода Р (0,5:50:50,об/об/об);

скорость подвижной фазы: 0,8 мл/мин;

спектрофотометрический детектор, длина волны 288 нм;

объем вводимой пробы: 10 мкл.

Время удерживания: силибинин В - около 30 мин; при необходимости изменяют временную программу градиента.

Идентификация пиков: идентифицируют пики силикристина, силидианина, силибинина А, силибинина В, изосилибинина А и изосилибинина В, используя хроматограмму прилагаемую к ФСО сухого экстракта расторопши стандартизованного. На хроматограмме испытуемого раствора пик силидианина может иметь различную величину, может отсутствовать или быть основным пиком. Пригодность хроматографической системы: раствор сравнения:

разрешение: не менее 1,8 между пиками силибинина А и силибинина В;

хроматограмма должна соответствовать хроматограмме, прилагаемой к ФСО сухого экстракта расторопши стандартизованного. Определяют площади пиков, соответствующих силикристину, силидианину, силибинину А, силибинину В, изосилибинину А и изосилибинину В.

Содержание силимарина в пересчете на силибинин в процентах рассчитывают по формуле

(A1+ A2+ A3+ A4+ A5+ A6)•m1•P•1000/( A7+ A8) •m2•(100-W)

где: A1, A2, A3, A4, A5, A6 - площади пиков соответствующих силикристину, силидианину, силибинину А, силибинину В, изосилибинину А и изосилибинину В соответственно на хроматограмме испытуемого раствора;

A7, A8 - площади пиков соответствующих силибинину А и силибинину В соответственно на хроматограмме раствора сравнения;- масса навески ФСО сухого экстракта расторопши стандартизованного, взятого для приготовления раствора сравнения, г;- масса навески испытуемого сырья, г;- суммарное содержание силибинина А и силибинина В в ФСО сухого экстракта расторопши стандартизованного, %.- потеря в массе при высушивании испытуемого сырья, %.[5]

7.2 Прямая спектрофотометрия. Определение суммы флаволигнанов в пересчете на силибинин

Прямая спектрофотометрия - 288+-2 нм(максимум в поглощении).

Наилучший растворитель - 96% спирт (так как при более низких концентрациях в экстрактах появляется муть в связи с нерастворимостью флаволигнанов в воде), наилучшая степень измельченности: 0.50 - 0.75 мм (наилучшие результаты), оптимальное время экстракции - 60 минут (4.48% силимарин, оптическая плотность - 1.9888).

Методика:

. Измельчить до размеров прохождения сита диаметром 1 мм.

. 0.5000 - в колбу с притертой пробкой 100 мл, + 25.0 мл спирта этилового 96%.

. Присоединить к обратному холодильнику и нагревать на кипящей бане 60 минут.

. Охладить, профильтровать через бумажный фильтр в мерную колбу на 25,0 мл, довести спиртом до метки.

.1.0 мл полученного извлечения - в мерную колбу 50.0 мл, довести до метки 96% спиртом и измерить оптическую плотность при 289 нм (максимум при экстракции спиртом 96%).

Формула для расчёта: A • 1250/m • 444, в которой 444 - удельный показатель поглощения силимарина; A - оптическая плотность испытуемого раствора; m - масса навески испытуемого сырья, г.[16]

## 8. Исследование антиоксидантных свойств флаволигнанов Расторопши пятнистой

Многие патологические состояния - результат воздействия свободных радикалов, образующихся в организме в ходе метаболизма: монооксид азота, анион-радикал кислорода, пероксид водорода и др. Образование радикалов можно разделить на две группы по значимости: физиологически значимые (выполняют конкретную физиологическую функцию) и физиологически незначимые пути образования (патология).

Печень наиболее подвержена действиям свободных радикалов, так как является органом-защитником, фильтрующим через себя кровь, отходящую от кишечника.

Гидроксильные радикалы атакуют ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов мембран. Происходит перекисное окисление липидов - и как следствие повреждение гепатоцитов.

Печень обладает антиоксидантной активностью. Глутатионпероксидаза и каталаза обеспечивают разрушение перекиси водорода, супероксиддисмутаза обеспечивает интоксикацию супероксидного радикала и др. Но в патологических состояниях печени требуются помощь. Тогда, для поддержания антиоксидантной активности печени, принимают лекарственные средства силимарина, которое включает флаволигнаны: силиданин, силикристин и силибинин. [6]

Исследовали различные лекарственные средства и изучили их антиоксидантную активность: Легалон, Карсил, Лепротек, БАД «Расторопша экстракт», а также сравнили их антиоксидантную активность с активностью витамина Е (водорастворимый аналог - тролокс), оценили вклад в антиоксидантное действие всех флаволигнанов.[2]

Результаты исследования показали, что силимарин «Легалон» обладает наибольшей антиоксидантной активностью:- это полуэффективная ингибирующая концентрация антоксиданта. Чем меньше значение - тем эффективнее антиоксидант. Наилучшим антиоксидантом исследование объявило «Легалон», его величина в 1.24 раза меньше, чем у тролокса. На втором месте «Карсил». Силимарин из БАД «Расторопша» обладает наименьшей антиоксидантной активностью. Стоит отметить, что различия в антиоксидантной активности ЛС могут быть связаны с процентным соотношением флаволигнанов, входящих в состав лекарственного сырья. В ЛС «Легалон» содержание силиданина было максимальным (16.71%). Так как у БАД «Расторопша», содержание силибинина было максимальным (60,27%) и он занял последнее место по антиоксидантной активности, можно сделать вывод: силибинин обладает наименьшей антиоксидантной активностью по сравнению с другими флаволигнанами.[18]

## 9. Лекарственные средства на основе плодов Расторопши пятнистой

Плоды Расторопши пятнистой используются для производства жирного масла и экстарктов. Эффективность и безопасность лекарственных средств в значительной степени зависит от соотношения флаволигнанов, входящих в их состав. Отличия в составе приводят к различной биоэквивалентности и фармакокинетике, которые определяют клинические эффекты при лечении гепатопатий различной этиологии. Крайне важно при выборе сырья для производства лекарств учитывать не только общее содержание биологически активных веществ, но и количественное соотношение отдельных флаволигнанов.

Лекарственные средства Расторопши оказывают гепатопротекторное действие поэтому большинство из них используется при токсических повреждениях печени различной этиологии, алкоголизме, отравлениях, циррозе печени, дистрофиях печени, а так же при нарушении обмена веществ. Они также оказывают желчегонное, противовспалительное, антиоксидантное действие и др.

В гомеопатии лекарственные средства расторопши пятнистой применяют при заболеваниях печени, желчевыводящих путей, селезенки, желчнокаменной болезни, геморрое, колитах, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, варикозной болезни нижних конечностей, отравлениях бледной поганкой, а так же при бронхитах и бронхиальной астме.

Так же широко используется жирное масло в состав которого входят жирное масло, эфирное масло, хромоны, смолы, слизь, биогенные амины, флаволигнаны. Используется в профилактических и лечебных целях в научной и народной медицине, а также в косметологии, парфюмерии и кулинарии. В медицине при диетичесоком питании и для лечения различных заболеваний печени, желчевыводящих путей, геморрое, заболеваниях ЖКТ, мочеполовой системы.

Перечень лекарственных средств, в состав которых входит лекарственное растительное сырье Расторопши пятнистой.

В аллопатии:

. Расторопши пятнистой плодов экстракт - Extractum fructuum Sylibi mariani (род. Extracti fructuum Sylibi mariani)

Показания к применению: токсические повреждения печени (алкоголизм, интоксикация галогенсодержащими углеводородами, соединениями тяжелых металлов, лекарственные поражения печени) и их профилактика. Хронический гепатит, цирроз печени (в составе комплексной терапии). Состояния после инфекционного и токсического гепатитов, дистрофия и жировая инфильтрация печени. Коррекция нарушений липидного обмена.

. Легалон® («Мадаус АГ», Германия), капсулы (0,36 г) содержит 140 мг силимарина.

Показания к применению: поражения печени, алкоголизм, интоксикация галогенсодержащими углеводородами, соединениями тяжелых металлов, хронические воспалительные заболевания печени, цирроз печени (поддерживающая терапия).

. Карсил®. Карсил® Форте (Sopharma, Болгария). Таблетки (0,45 г) содержит 35 мг силимарина.

Показания к применению: токсическое поражение печени; состояния после перенесенного острого гепатита; хронический гепатит невирусной этиологии; цирроз печени; профилактика печеночных поражений при продолжительном приеме лекарств, алкоголя, хронической интоксикации (в т.ч. профессиональной).

. Силимарол (Herbapol S.A., Польша).

Драже (0,35 г) содержится 70 мг силимарина.

. Силибор (Здоровье ФК, г. Харьков, Украина) таблетки, покрытые оболочкой по 0,04 г

. Силимар® (ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Россия) Таблетки 0,1 г

7. Силимар® экстракт сухой (Silimar extract siccum).

8. Силегон® (Silegon®) В 1 драже 70 мг силимарина и не менее 30 мг силибинина

. Фосфонциале® (Гепабене) (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) Капсулы: липоил С100-200 мг, силимар-70 мг (силибина-50 мг).[13]

В гомеопатии:

. «Расторопша-форте» гранулы гомеопатические по 10,0 г.

Показания к применению: Острые и хронические заболевания печени, желчного пузыря, наследственная предрасположенность к ним. Комплексно лечат псориаз, венозный застой, варикоз, варикозные язвы, коксартроз, пневмонию.

Способ применения: По 7 гранул под язык 2 - 3 раза в день за 30 минут до еды. При острых состояниях: По 7 гранул через каждые 15 минут в течение не более 2 часов.

. «Расторопша пятнистая». Гранулы гомеопатические, разведение Д3

Показания к применению: заболевания печени, желчевыводящих путей, селезенки, желчнокаменной болезни, геморрое, колитах, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, органов дыхания.

Противопоказания: гиперчувствительность.

. «Кардуус марианус» («Carduus marianus»).

Применяется при болезнях печени. Позволяет ликвидировать последствия грибных отравлений Бледной поганкой. При желчнокаменной болезни и желтухе. Назначается в случае левосторонней невралгии нижней челюсти и при неврозе. Излечивает варикозную болезнь (любых органов и систем), а также варикозную язву голени. Помогает при геморрое. На необходимость приема данного лекарственного средства указывает зуд в заднем проходе перед наступлением полночи, который усиливается в постели. Гомеопатическое средство используется при наличии у больного одновременно бронхиальной астмы, геморроя и болезней печени. Это сочетание типично для Carduus marianus.

Биологически-активные добавки (БАД):

. Гептолексин. Капсулы по 330 мг

Рекомендуется при токсических поражениях печени (алкоголизм, интоксикации различной этиологии, избыточный прием алкоголя, лекарственные поражения печени, (в т.ч. при химио- и/или лучевой терапии) и их профилактике; при тяжелых физических нагрузках; в геронтологической практике

. Живитель-НФП (силибинин+комплекс витаминов);

Капсулы 0,45. Таблетки 0,35

. Неовитэль - биоактивный комплекс с расторопшей. Капсулы 200мг (400 мг).[13]

Помимо гепатопротекторных и противоопухолевых свойств флаволигнанов, важной также является недавно открытая особенность подавления ангиогенеза. Но Биодоступность растительных флаволинанов невелика из-за их ограниченной растворимости. Поэтому был разработан нанопрепарат на основе силибина в составе липосомных или полимерных наночастиц, который обладает значительно более высокой гепатозащитной и противоопухолевой активностью по сравнению со свободным флаволигнаном, что связано с увеличением растворимости и биодоступности лекарственного средства и его избирательным накоплением в печени и опухолевой ткани. Данное лекарственное средство может применяться при терапии патологий печени и опухолей различного происхождения.[12]

## 10. Силимарин

Многие лекарственные средства синтетического происхождения для коррекции патологических состояний печени имеют ряд побочных эффектов.[6]

Широкое применение в клинической практике получило лекарственное средство на основе плодов Расторопши пятнистой - силимарин. Его используют в качестве основное или вспомогательное ЛС. Примечательным является то, что силимарин воздействуют на причину патологического процесса в печени, а не просто ликвидирует симптомы заболевания. Лекарственные средства силимарина относительно дешевы, хорошо переносимы и у них слабо выражены побочные эффекты. Согласно фармакологическим исследованиям после однократного приема внутрь силимарин легко всасывается, достигая максимальной концентрации в крови примерно через 30-40 минут. Большая концентрация его находится в цитоплазме гепатоцитов. Накапливается в печени. Его можно применять в сочетании с другими лекарственными средствами. Выделяется с желчью, в меньшей степени с мочой. В кишечнике расщепляется микрофлорой. Силимарин реадсорбируется и попадает в печень, проходя так называемый кишечно-печеночный путь. И после этого он снова проявляет активность. Токсичность при применении даже очень больших доз - 1500 мг в сутки - отсутствует. Иногда в клинических испытаниях наблюдались слабовыраженные аллергические реакции. Однако они встречалось настолько редко, что их посчитали весьма незначительным дополнением к основному действию и признали абсолютно безопасным само лекарственное средство. Силимарин принимают до 30-40% пациентов с заболеваниями печени. Его состав, а точнее процентное соотношение флаволигнанов напрямую зависит от географического места произрастания сырья, заготовки, хранения, методов очистки.[9]

Силимарин препятствует попаданию токсинов в клетки печени, так как обладает мембраностабилизирующим действием.[14]

Проанализировав содержание одной из научных статей, я выяснила, что в условиях экспериментального повреждения печени лекарственное средство силимарин вместе с фосфатидилхолином восстановливает трансмембранный потенциала и предотвращает гибель гепатоцитов. А также дегидросилибинин обладает значительно более мощным антиоксидантным действием. Он более липофилен, следовательно обладает большим сродством к мембранам гепатоцитов.

Противовоспалительное и противоаллергическое действие силимарина связано со способностью угнетать липоксигеназы (подавляется образование лейкотриенов, торможению миграции нейтрофильных гранулоцитов, подавление высвобождения гистамина из базофильных гранулоцитов). Антифибротический эффект силимарина - способность тормозить активацию звездчатых клеток печени, снижать их пролиферацию и трансформацию в фибробласты.[8]

Также силимарин стимулирует регенерацию клеток печени, путем усиления синтеза рибосомальной РНК и стимуляции образования зрелых рибосом.

Силимарин, по мнению специалистов, может быть использован как вспомогательное вещество для лечения алкогольной болезни печени.[10]

Существуют исследования применения силимарина при остром вирусном гепатите. Больные, принимающие по 140 мг 3 раза в сутки, быстрее справлялись с симптоматикой заболевания. То есть он потенциально терапевтически эффективен при лечении данного заболевания[9].

При хроническом гепатите силимарин применяется только у пациентов, не отвечающих на стандартную противовирусную терапию.[10]

У пациентов с вирусом гепатита С, принимающих силимарин, выявлена значимо более низкая частота возникновения цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Стоит отметить, что он не влияет на репликацию вируса, однако способен ингибировать звенья воспалительного и цитотоксического процессов.[10]

Сделан выбор эталонного стандартизированного силимарина - Легалон фирмы Madus.[7]

Стоит вопрос о применении силимарина, при лечении таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, болезни сердца и почек, талассемия, сахарный диабет, опухоли разной локализации.[14]

## 11. Влияние Силимарина на биоэнергетику головного мозга

Влияние силимарина и его комбинаций с янтарной кислотой на биоэнергетику головного мозга при экспериментальном ингибировании бета-окисления жирных кислот.

Экспериментальная энцефалопатия. Доказано, что гепатопротектор силимарин в сочетании с янтарной кислотой (гораздо больше, чем по отдельности) обладает церебропротекторным действием.

Силимарин увеличивает дыхательную активность в митохондриях головного мозга, тормозит перекисное окисление липидов. Янтарная кислота препятствует нарушению метаболических путей цикла Кребса, проявляет антиоксидантные свойства, обеспечивает максимальную энергизацию дыхательной цепи, восстанавливает пиридиндинуклиотиды в митохондриях.

Предположили, что ЯК в сочетании с силимарином будут восстанавливать метаболические процессы и в мозге (из-за поступления с кровью токсических веществ, которые проходят черед печеночный барьер вследствие повреждения печени). Поставили эксперимент на 70 белых крысах-самцах. В течение семи дней бедные животные получали инъекции 4-пентеноевой кислоты в брюшную полость. С восьмого дня им на протяжении двух недель вводили в желудок силимарин и янтарную кислоту вместе с однопроцентной крахмальной слизью. Декапитировали под легким наркозом через 12 часов после последнего применения ЛС. Состояние митохондрий головного мозга исследовали полярографически с помощью закрытого электрода Кларка лабораторного изготовления по скорости потребления кислорода в различных метаболических состояниях по Чансу.

В ходе эксперимента после введения кислоты крысам снижалась скорость дыхания во всех метаболических состояниях в 1.3-1.7 раза. В 1.6-2 раза увеличивалось время фосфорилирования одной добавленной АДФ.

Выяснилось, что комбинация янтарной кислоты и силимарина оказывает более выраженное терапевтическое влияние на нарушенную при экспериментальной энцефалопатии биоэнергетику головного мозга и более значительный антиоксидантный эффект, чем каждое вещество взятое по отдельности.[3]

## 12. Генопротекторные свойства силимарина

Терапевтические эффекты силимарина и отдельных флаволигнанов многочисленны и разнообразны. Однако, имеется небольшое количество работ, посвященных выявлению генопротекторной активности этих биологически активных соединений.

Возникновение и развитие некоторых онкологических заболеваний населения связывают с действием чужеродных веществ, в том числе и лекарственных средств. Многие из них способны вызывать изменения в нативной структуре ДНК. Такими повреждениями являются: одно- и двунитевые разрывы, межнитивые сшивки, сшивки ДНК-белок, реаранжировки, нарушения физиологического метилирования ДНК, амплификация генов, хромосомные аберрации, приводящие к генным или хромосомным мутациям. Основными факторами, вызывающими структурные изменения ДНК, являются свободные радикалы, образующиеся в ходе метаболических превращениях ксенобиотиков. Среди генотоксичных веществ большую группу составляют ароматические амины, которые широко применяются в анилинокрасочной, резинотехнической промышленностях, а также при производстве пластмасс. Наименее изученной группой канцерогенных ароматических аминов являются аминобифенилы, которые могут вызывать злокачественные новообразования у животных и человека. Бензидин и его производные в ходе метаболических превращений образуют электрофильные радикальные продукты окисления, которые взаимодействуют с нуклеофильными группами ДНК, что может приводить к образованию перекрестных сшивок ДНК. Такие аминобифенилы, которые после метаболической активации в организме вызывают образование опухолей, называются канцерогенами непрямого действия. Большинство проканцерогенов гидрофобны, и их выведение из организма сводится к образованию гидрофильных метаболитов. Основными реакциями биотрансформации аминобифенилов являются процессы их окисления с участием пероксидаз и монооксигеназ. В ходе пероксидазного окисления бензидина и его производных образуются высокореактивные производные, ковалентно связывающиеся с клеточными белками и нуклеиновыми кислотами.[1]

Взаимодействие радикальных промежуточных продуктов пероксидазного окисления бензидина с ДНК, вызывающие перекрестные сшивки ДНК-ДНК может быть предотвращено флаволигнанами из семян расторопши пятнистой, обладающими антирадикальными свойствами. При этом эффективность генопротекторного действия убывает в ряду силикристин - таксифолин - силимарин - силибин - силидианин. Обнаруженная генопротекторная активность силимарина и его компонентов существенно расширяет спектр специфических фармакологических активностей этой широко используемой лекарственной субстанции.[20]

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расторопша пятнистая - это уникальное растение. Его способности на первый взгляд безграничны, ведь целебные свойства до сих пор изучены не полностью. В разных странах проводятся исследования влияния Расторопши пятнистой на различные системы органов, ведутся дискуссии о возможностях использования её в качестве лекарственного растительного сырья для разработки лекарственных средств для лечения таких заболеваний как болезнь Альцгеймера, талассемия, опухоли различной локализации. Несмотря на долгую историю использования, изучение Расторопши пятнистой не теряет актуальности. Появляются все новые и новые области изучения действия активных веществ Расторопши пятнистой: влияние на биоэнергетику головного мозга, генопротекторное действие и др. Динамика развития знаний о данном растении, возможно, в будущем поможет достигнуть небывалых высот в лечении многих заболеваний.

В курсовой работе я привела все необходимые сведения для решения поставленных во вступлении задач и, помимо этого, постаралась заинтересовать темой возможного читателя.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dhiman, R.K. Herbal medicines for liver diseases / R.K. Dhiman, Y.K. Chawla // Digestive disesases and sciences. - 2005 - Vol. 50, № 10. - P. 1807-1812.

2. Батаков, Е. А. Влияние масла расторопши и легалона на перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы печени крыс при отравлении четыреххлористым углеродом / Е. А. Батаков // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2001. - № 4. - С. 53-55.

. Венгеровский А. И. Влияние силимарина и его комбинации с янтарной кислотой на биоэнергетику головного мозга при экспериментальном ингибировании В-окисления жирных кислот / А. И. Венгеровский, В. А. Хазанов // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2007. - № 2. - С. 51-55.

. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ. РБ III) / под общ. ред. А.А. Шерякова.- М-во здравоохр. Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» - Минск: Минский государственный ПТК полиграфии им. В. Хоружей, 2009. - с.712-713

. Крепкова Л. В. Доклиническое изучение безопасности комплексных лекарственных фитопрепаратов, разработанных на основе расторопши пятнистой / Л. В. Крепкова, Т. А. Сокольская // Химико-фармацевтический журнал. - 2007. - № 10. - С. 26-29.

. Мараховский Ю. Х. Легалон : [информ. изд.] / Ю. Х. Мараховский. - Минск : [б.и.], 2011. - 50 с. : ил. - Библиогр.: с. 49-50. - 5000.

7. Мараховский Ю.Х. Клиническая оценка потенциальных возможностей и ограничений гепатопротекторов / Ю.Х. Мараховский // Рецепт. - 2005. - № 1, Вып. 39. - С. 42-50

8. Матвеев А. В. Гепатопротективные свойства силимарина / А. В. Матвеев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2011. - № 2. С. 130-135. - Библиогр.: с. 135 (28 назв.).

. Матвеев А. В. Эффективность силимарина при хронических диффузных заболеваниях печени / А. В. Матвеев, Е. И. Коняева, Н. В. Матвеев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2011. - № 5. - С. 64-69.

10. 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.

. С.В. Луценко, М.В. Дмитриева, Н.Б. Фельдман. Проблемы разработки и проверки безопасности нанофитопрепаратов / Биомедицина - №3 - 2011 г.-101-103 с.

12. Топорков, А. С. Применение силимарина в клинической гепатологии / А. С. Топорков // Фарматека. - 2014. - № 18. - С. 80-83. - Библиогр.: с. 82-83 (30 назв.). - de visu.

. Цаприлова С. В. Расторопша пятнистая: химический состав, стандартизация, применение / С. В. Цаприлова, Р. А. Родионов // Вестник фармации. - 2008. - № 3. - С. 92-104.

. Цаприлова С. В. Спектрофотометрическое определение количественного содержания биологически активных веществ плодов расторопши пятнистой / С. В. Цаприлова, Р. А. Родионова // Вестник фармации. - 2008. - № 3. - С. 90-92.

. Чубарова А С. Содержание флаволигнанов в плодах расторопши пятнистой (Silybum marianum L.) различных хеморас / А. С. Чубарова [и др.] Вестник фармации. - 2012. - № 4. - С. 28-31. - Библиогр.: с. 31 (8 назв.). - de visu.

. Чубарова А. С. Характеристика антиоксидантной активности субстанции силимарина в составе гепатопротекторных лекарственных препаратов / А. С. Чубарова, В. П. Курченко // Медицинские новости. - 2013. № 3. - С. 64-66. - Библиогр.: с. 66 (12 назв.). - de visu.

. Чубарова, А. С. Механизм антиоксидантного действия флаволигнанов из расторопши пятнистой (SILYBUM MARIANUM L. GAERTN.) : дис. ... канд. биол. наук : 03.01.05 / А. С. Чубарова ; Бел. гос. ун-т. - Минск : [б. и.], 2013. - 188 с. ; прил. : ил. - Библиогр.: с. 148-180.

. Щекатихина, А. С. Генопротекторные свойства флаволигнанов из семян Расторопши пятнистой (SILYBUM MARIANUM L.) / А. С. Щекатихина, В.П. Курченко, БГУ, Минск 2009