Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию РФ

Государственное образовательное учреждение

Высшего профессионального образования

САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ РОСЗДРАВА

Фармацевтический факультет

Кафедра фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии

Курсовая работа

на тему: «Лекарственные растения, обладающие гепатопротекторным действием»

Исполнитель Мельникова

Любовь Андреевна

студентка 3 курса группы 31

Научный руководитель:

доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии

Авдеева Е.В.

Самара 2007

План

Введение 3

Глава 1. Механизмы поражения гепатоцитов 5

1.1 Химическое повреждение 5

1.2 Иммунные механизмы гепатотоксичности 8

1.3 Механизм гепотапротекторного действия различных действующих веществ растений 11

Глава 2. Лекарственные растения обладающие гепатопроторным действием 16

2.1 Лекарственные растения, содержащие флаволингнаны 16

2.2 Лекарственные растения, содержащие флавоноиды 21

2.3 Лекарственные растения, содержащие жирорастворимые витамины 25

Заключение 30

Список литературы 32

Введение

Печень вовлечена во многие патологические процессы, и ее повреждения вызывают серьезные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты. Печень относится к органам, способным к регенерации после повреждений, благодаря клеточной кооперации, наличию молекулярных механизмов реакции острой фазы и синтезу ряда веществ протекторной природы. Наиболее часто повреждения печени реализуются через химические и иммунологические механизмы [11].

Известно достаточно большое количество веществ - детергентов, разобщителей окислительного фосфорилирования и свободного дыхания, канцерогенов, лекарств и др. Химическое повреждение печени могут вызывать природные вещества и ксенобиотики, включая лекарственные препараты. Известно, что печень является мишенью для проявления токсичности ряда лекарственных препаратов, поскольку именно в этом органе происходит метаболизм ксенобиотиков. Гепатоциты функционируют в условиях высоких концентраций реактивных и токсических форм лекарственных препаратов.

В последнее время основное внимание исследователей и практикующих врачей сконцентрировано на вопросах этиотропной противовирусной терапии. Однако интерферонотерапия вызывает большое количество проблем: инъекционная форма введения при длительных курсах создает серьезный дискомфорт для пациента, после отмены интерферонотерапии часто возникают рецидивы заболевания, развиваются резистентность к препаратам и выраженные побочные эффекты [8, с. 106]. В связи с этим обосновано использование патогенетической терапии, основой которой являются гепатопротективные средства. Гепатопротекторы повышают резистентность печени к неблагоприятным воздействиям, нормализуют метаболизм гепатоцитов. Таким образом, важным является изучение и внедрение в клиническую практику новых отечественных гепатопротекторов, особенно природного происхождения, в силу их доступности и меньших побочных эффектов.

Именно это обуславливает актуальность выбранной мной темы.

Целью курсовой работы было изучить характеристику лекарственных растений, обладающих гепатопротективным действием.

Для достижения поставленной цели были выдвинуты следующие задачи:

изучить механизмы поражения гепатоцитов;

изучить фармакопейные лекарственные растения, применяющиеся при заболеваниях печени и выделить из них те, что обладают гепатопротективным действием;

рассортировать растения, обладающие гепатопротекторным действием по группам, в соответствии с основным действующим веществом;

охарактеризовать растения, обладающие гепатопротекторным действием.

Глава 1. Механизмы поражения гепатоцитов

1.1 Химическое повреждение

Известно достаточно большое количество веществ - детергентов, разобщителей окислительного фосфорилирования и свободного дыхания, канцерогенов, лекарств и др. Химическое повреждение печени могут вызывать природные вещества и ксенобиотики, включая лекарственные препараты. Известно, что печень является мишенью для проявления токсичности ряда лекарственных препаратов, поскольку именно в этом органе происходит метаболизм ксенобиотиков. Гепатоциты функционируют в условиях высоких концентраций реактивных и токсических форм лекарственных препаратов. Последние могут быть токсичными в нативной форме или таковыми становятся в процессе их метаболизма. В процессе обезвреживания ксенобиотиков описывают две фазы [11]:

1) метаболизм, то есть введение полярных групп с помощью цитохрома Р450-гидроксилазной системы;

2) конъюгация молекул с водорастворимыми лигандами. Оба процесса служат для элиминации чужеродных компонентов их внутренней среды организма.

Процессы конъюгации катализируют чаще всего УДФ-глюкуронилтрансфераза, глутатион-S-трансфераза. Глюкуронизация является основным видом конъюгации при детоксикации веществ. Сульфатация, как правило, обеспечивает снижение токсичности и ускорение клиренса ксенобиотиков. Глутатион-S-трансферазная реакция важна для нестабильных электрофильных молекул. Микросомальная глутатион-S-трансфераза тесно связана с цитохром Р450-системой [11], что служит для быстрой инактивации активных метаболитов, образуемых при метаболизме ксенобиотиков. Метаболизм лекарств локализован не только в гепатоцитах, но также в синусоидальных эндотелиальных клетках, способных к превращениям ксенобиотиков. Ряд лекарств проявляет селективную токсичность по отношению к этим клеткам по сравнению с гепатоцитами. Эта селективность связана с более слабыми защитными механизмами синусоидальных эндотелиальных клеток к действию ксенобиотиков.

В настоящее время известны 5 основных механизмов, ведущих к гибели клеток [11]:

1) повреждения плазматической мембраны и нарушения цитоскелета;

2) дисфункция митохондрий;

3) утрата внутриклеточного ионного гомеостаза;

4) активация ферментов деградации веществ;

5) окислительный стресс в результате несоответствия прооксидантных и антиоксидантных ресурсов клетки.

1. Повреждения плазматической мембраны. Ксенобиотики могут оказывать прямое и опосредованное действие на цитоскелет гепатоцитов. Это сопровождается нарушениями структуры с образованием разрывов в мембране и может непосредственно вести к гибели клетки. Плазматическая мембрана доступна для непосредственного повреждения экстрацеллюлярными детергентами или порообразующими белками (система комплемента, перфорин цитотоксических лимфоцитов, альфа-токсин бактерий). Этот процесс сопровождается выходом ферментов цитозоля (аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа и др.) в кровь. Повреждения плазматической мембраны являются этапом некротического механизма гибели клеток. К сожалению, тонкие механизмы этого эффекта остаются неизвестными. Повреждения липидного бислоя мембран, сопряженные с изменениями ее вязкости, как правило, связаны с активацией перекисного окисления липидов и истощением запасов АТФ.

2. Нарушения функции митохондрий. Повреждения механизмов окислительного фосфорилирования в митохондриальной мембране ведут к уменьшению АТФ, и затем гибели клеток. Истощение резервов АТФ является причиной клеточной гибели при аноксии/гипоксии, окислительном стрессе и действии токсических ксенобиотиков. Стимуляция АТФ-потребляющих метаболических путей также ведет к истощению резерва АТФ. Резкое повышение проницаемости внутренней мембраны митохондрий для электролитов и низкомолекулярных молекул обычно сочетается с клеточным некрозом независимо от внутренней концентрации АТФ. Неспецифическое повреждение внутренней митохондриальной мембраны чаще всего вызывается активацией перекисного окисления липидов или действием фосфолипазы [11].

3. Внутриклеточный гомеостаз. Утрата внутриклеточного ионного гомеостаза - это наиболее ранний признак цитотоксичности ксенобиотика. Повреждение клетки сопряжено с повышением концентрации ионов натрия и кальция и уменьшением ионов калия в цитозоле. Хорошо известно, что в норме существует 1000-кратный градиент между экстрацеллюлярным (1-2 ммоль/л) и внутриклеточным (0,1-1,0 мкмоль/л) содержанием ионов кальция. Повышение концентрации ионов кальция происходит из внутриклеточных депо в эндоплазматическом ретикулуме и за счет повышения проницаемости плазматической мембраны гепатоцита. Поступившие ионы кальция способны активировать кальций-зависимые протеиназы, фосфолипазы и эндонуклеазы. Потеря ионов калия рассматривается как ранний признак повреждения клеток. Высокореактивные молекулы могут повреждать кальций-зависимую АТФ-азу путем ковалентного связывания или окисления SH-групп белка или за счет перекисного окисления окружающих фермент липидов. Повышенная концентрация ионов кальция в цитозоле вызывает повреждения цитоскелета и индуцирует образование разрывов мембраны. При высокой концентрации ионов кальция нарушаются митохондриальные функции и это ведет к гибели клеток.

4. Ферменты деградации веществ. Активация ферментов деградации веществ (протеиназы, нуклеазы, фосфолипазы и др.) ведет к повреждению мембран, высвобождению арахидоновой кислоты или фрагментации ДНК. Имеется тесная корреляционная зависимость между клеточной гибелью и интенсивностью нелизосомального протеолиза как функции рН. При истощении резервов АТФ происходит активация нелизосомальных протеиназ. В этих процессах возможно появление новых антигенов. Ускоренная деградация фосфолипидов обнаруживается при окислительных и аноксических повреждениях клетки. Большое значение в деградации фосфолипидов приписывают фосфолипазе А2. Митохондриальная фосфолипазная активность играет ведущую роль в развитии некротических изменений в клетке по сравнению фосфолипазами цитозоля и лизосом.

5. Свободные радикалы. Образование свободных радикалов и реактивных метаболитов является важным механизмом повреждения клеток. Можно обозначить следующие реактивные молекулы, играющие роль в развитии некротического повреждения гепатоцитов: супероксидный радикал, гипохлорит, хлорамины, синглетный кислород, пероксирадикалы, гидроксильный радикал.

1.2 Иммунные механизмы гепатотоксичности

Выделяют несколько основных механизмов повреждения печени посредством молекулярных механизмов, относящихся к иммунным реакциям: функционирование киллерных лимфоцитов и клеточных коопераций, образование неоантигенов и аутоантител, действие медиаторов (цитокины, оксид азота), активация системы комплимента [11].

1. Иммуноаллергическая гепатотоксичность. Электрофильные метаболиты могут, ковалентно связываясь с белками, образовывать гаптены. Окислительное повреждение белков в результате образования или транслокации дисульфидных связей, а также окисления радикалов аминокислотных остатков ведет к формированию новых антигенных детерминант. Иммунный ответ возможен против гаптенов и неоантигенов. Аутоантитела выявляются при иммуноаллергических гепатитах, вызванных рядом лекарств. Модифицированные белки оказывают 2 эффекта:

1) как антигены инициируют образование циркулирующих антител;

2) запускают лимфоцитоопосредованную цитотоксичность.

2. Цитотоксические лимфоциты. Цитотоксичность лимфоцитов занимает видное место в патогенезе различных заболеваний печени. Выделяют, по крайней мере, два основных механизма проявления цитотоксичности лимфоцитов. Во-первых, Т-лимфоциты способны находить антигены клеток-мишеней и активироваться при взаимодействии с ними. При этом выделяются цитотоксические агенты, которые вызывают цитолиз клеток-мишеней. Во-вторых, высказывается предположение, что лимфоцит-опосредованная гибель клеток является процессом, не зависящим от присутствия ионов кальция. Предполагают, что изменению проницаемости плазматической мембраны клеток-мишеней при межклеточном взаимодействии предшествует эндонуклеазный гидролиз.

3. Цитокины. Образование цитокинов - это важный элемент поддержания гомеостаза организма. Однако если имеется гиперпродукция цитокинов возможно повреждение печени. Большинство цитокинов образуется в печени при действии различных стимулов. g-ИФН продуцируется гепатоцитами в процессе вирусной инфекции. ФНО-a синтезируется клетками Купфера при действии целой гаммы гепатотропных повреждающих агентов. Провоспалительные цитокины ФНО-a, ИЛ-1 и ИЛ-6 секретируются клетками Купфера при гепатитах. Этот эффект сопряжен с синтезом белков острой фазы и повышением адгезии нейтрофилов в синусоидах. Эти же цитокины лежат в основе действия многих бактериальных токсинов. Считают, что ФНО-a и ИЛ-1 определяют механизмы некроза и нарушения транспортных систем, ИЛ-6 стимулирует синтез белков острой фазы, ИЛ-8 служит потенциальным хемоаттрактантом для нейтрофилов. g-ИФН и липополисахариды через индукцию NO-синтазы усиливают продукцию оксида азота, токсичного для внутриклеточных патогенных факторов (микобактерии, лейшмании) и опухолевых клеток печени [11].

4. Система комплимента. Система комплимента состоит из каскада белков плазмы крови. Многие из них синтезируются в печени. Активация системы происходит при связывании С1-компонента с иммунным комплексом. Она сопровождается повышением фагоцитоза опсонизированных микроорганизмов (С3b), активацией клеток Купфера и нейтрофилов и др. Процесс служит для формирования атакующего мембрану комплекса на клеточной поверхности (C5b-С9). Этот механизм реализуется в печени при эндотоксемии, ишемии-реперфузии, действии свободных радикалов кислорода и иммунных реакциях.

5. Клеточные кооперации. Показано, что клетки Купфера играют важную роль в развитии повреждения печени. Можно описать следующую последовательность событий: повышение концентрации поступившего через портальную вену эндотоксина - активация клеток Купфера и освобождение ими хемоаттрактантов, включая интерлейкины, лейкотриен В4, С5-компонент комплимента - поступление нейтрофилов из циркуляции - активированные нейтрофилы с рецепторами молекул адгезии прилипают к синусоидальным эндотелиальным клеткам, а молекула адгезии способствуют миграции лейкоцитов в паренхиму печени - активированные нейтрофилы продуцируют свободно-радикальные формы кислорода, которые вызывают разные типы повреждения, например, активацию перекисного окисления мембран - макрофаги печени продуцируют токсические медиаторы и вызывают агрегацию тромбоцитов, что ведет к микротромбозам - развивается локальная гипоксия - появляются лобулярные некротические поражения.

Цитотоксичность ряда гуморальных факторов связана с особенностями синусоидальных эндотелиальных клеток. В отличие от других видов эндотелия, синусоидальный эндотелий фенестрирован и не имеет базальной мембраны. При печеночных венозно-окклюзионных заболеваниях, после трансплантации костного мозга и некоторых других состояниях повреждение эндотелиальных клеток является начальным этапом Т-лимфоцитопосредованной иммунной реакции. Сужение малых внутрипеченочных вен с развитием микротромбозов ведет к нарушению оттока крови и развитию ишемии печени с вторичным повреждением гепатоцитов. Некоторые лекарственные препараты (дакарбазин) и химические компоненты многих растений проявляют селективную токсичность по отношению к синусоидальным клеткам, инициируя развитие вено-окклюзионной патологии печени.

1.3 Механизм гепотапротекторного действия различных действующих веществ растений

Гепатопротекторный эффект флавоноидов проявляется в ослаблении действия повреждающих факторов, в том числе некоторых химических соединений (четыреххлористого углерода, хлороформа, бензола и др.). Механизм действия флавоноидов заключается в ингибировании перекисного окисления липидов, уплотнение сосудисто-тканевых мембран, сохранение уровня эндогенной аскорбиновой кислоты и гликогена печени. Установлено, что под влиянием кверцетина, лютеолина и других флавоноидов содержание гликогена в печени увеличивается на 38,7-85,9% .

Немаловажное значение имеет способность флавоноидных соединений образовывать комплексы с ионами тяжелых металлов, что послужило основанием для успешного применения некоторых полифенолов в качестве антидотов при отравлении тяжелыми металлами. В настоящее время самым популярным лекарственным растением, как источника гепатопротекторов, является расторопша пятнистая (легален, красил, силимар, силибор, экстракт расторопши жидкий и др.).

Механизм гепатопротекторного действия кверцетина, флавоноида расторопши и некоторых других растений, обусловлен связыванием токсичных свободных радикалов и стабилизацией клеточных мембран и лизосом (что свойственно и другим флавоноидам). Кроме того, под влиянием катергена происходит стимуляция биосинтеза АТФ в печени, тем самым облегчается протекание биохимических реакций, связанных с затратой энергии и фосфорилирование в печени. Он обладает мембраностабилизирующим действием, уменьшая проницаемость клеточных мембран для низкомолекулярных водорастворимых соединений, транспортируемых путем свободной и обменной диффузии.

Механизм гепатопротекторного действия флаволигнанов обусловлен их способностью взаимодействовать со свободными радикалами, реализующийся за счет наличия в их структуре подвижного водорода, используемого для ликвидации свободных радикалов по схеме:

R-AnH → AnH-RH,

где R — свободный радикал;

AnH — антиоксидант в радикальной форме;

RH — нейтрализованный радикал;

АnН — антиоксидант, содержащий подвижный водород.

Флаволигнаны плодов расторопши, взаимодействуя со свободными радикалами, замедляют интенсивность радикальных реакций с уменьшением активности и концентрации образующихся токсичных перекисных продуктов и таким образом восстанавливают и стимулируют репаративные процессы, стабилизируют биологические мембраны клеток органов гепатобилиарной системы, ингибируют перекисное окисление липидов в биологических мембранах, предотвращая глубокое деструктивные нарушения в печени, тормозят избыточное образование жирных кислот и холестерина, активируют функции естественной антиокислительной защиты. Антиоксидантный эффект флаволигнанов плодов расторопши пятнистой приводит к усилению антитоксической функции печени. Кроме того, силибин и другие флаволигнаны стимулируют синтез РНК в гепатоцитах, что способствует ускорению регенерации печени.

Содержащийся в расторопше, силибинин блокирует ФДЭ, что способствует замедленному распаду цАМФ, и, следовательно, стимулирует снижение концентрации внутриклеточного кальция в гепатоцитах и снижает кальций-зависимую активацию фосфолипаз. Для стабилизации мембраны также имеют значение антиоксидантные и метаболические свойства силибинина. Силибинин способен связывать радикалы благодаря фенольной структуре и прерывать процессы ПОЛ. При этом он тормозит как образование малонового диальдегида, так и повышенное поглощение кислорода. Силибинин способствует значительному повышению содержания восстановленного глутатиона в печени, тем самым, повышая защиту органа от окислительного стресса, поддерживая ее нормальную дезинтоксикационную функцию.

Метаболическое действие силибинина состоит в стимуляции синтеза протеинов и ускорении регенерации поврежденных гепатоцитов. Силибинин стимулирует РНК-полимеразу I в клеточном ядре и активирует транскрипцию и скорость синтеза РНК, а, следовательно, и белка в клетках печени. Стимуляция белоксинтетической функции гепатоцитов имеет большое значение для процессов регенерации в печени. При этом силибинин не оказывает влияния на скорость редупликации и транскрипции в измененных клетках с максимальным уровнем синтеза ДНК, что исключает возможность пролиферативного действия

К механизму действия флаволигнанов относятся также:

защита биологических мембран от токсинов в результате ингибирования их захвата гепатоцитами;

стабилизации клеточных мембран и включения в них фосфолипидов (репарация мембран);

повышение обезвреживающей функции гепатоцитов, связанное с увеличением пула глутатиона в гепатоците и возрастанием активности ферментов, участвующих в окислении ксенобиотиков (в частности супероксиддисмутазы);

повышение белково-синтетической функции печени;

ингибирование синтеза холестерина в результате уменьшения активности микросомальной гидроксил-СоА-редуктазы; противовоспалительное и иммуномоделирующее действие, обусловленное уменьшением активности макрофагальных клеток, участвующих в презентации антигенов.

Механизм гепатопротективного действия витаминов связан с ингибированием перекисного окисления липидов и нейтрализацией продуктов ПОЛ, что оказывает мембраностабилизирующкее действие. Содержащийся в тыкве токоферол, являясь обязательным структурным компонентом липидного бислоя мембран, оказывает стабилизирующее действие на протоплазматические и субклеточные мембраны гепатоцитов.

Регулирующее влияние на обмен липидов и интенсивность ПОЛ в печени оказывает витамин А. Так, ретинол тормозит синтез холестерина, ингибирует СРО, резко подавляет ферментативное и неферментативное ПОЛ в микросомах и других органеллах гепатоцитов.

Кислота аскорбиновая при поражениях печени способствует сохранению нормального уровня церулоплазмина сыворотки крови и цитохромоксидазной активности митохондрий печени, повышает активность сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы, восстанавливая процессы тканевого дыхания. Антиоксидантное действие данного витамина сопряжено, прежде всего, с антирадикальной активностью и способностью восстанавливать окисленные в процессе ПОЛ резервы глутатиона, токоферола, SH-содержащих белков и др.

В регуляции метаболических процессов в печени существенная роль принадлежит α-липоевой (тиоктовой) кислоте, содержащейся в тыкве. Последняя в качестве кофермента участвует в углеводном и белковом обмене, является одной из важных составляющих в реакциях окислительного декарбоксилирования α-кетокислот, включая превращение пировиноградной кислоты в ацетил-КоА. В сложном процессе окисления липоевой кислоты, в итоге, образуется 3 молекулы АТФ, что существенно увеличивает энергетический потенциал клетки. Липоевая кислота участвует в процессах окисления жирных кислот в митохондриях, что помимо энергообеспечения клетки, уменьшает содержание в ней субстратов для синтеза триглицеридов и, тем самым, предупреждает развитие жировой дистрофии печени. Липоевая кислота является важной составной частью антиоксидантной системы, она участвует в реакциях восстановления аскорбата в аскорбиновую кислоту (тиоловый цикл), витамина Е и генерации убихинона Q10, которые являются ведущими компонентами антиоксидантной защиты организма

Глава 2 . Лекарственные растения, обладающие гепатопроторным действием

2.1 Лекарственные растения, содержащие флаволингнаны

Расторопша пятнистая (остро-пестро, чертополох Девы Марии) — Silybum таriапит (L.) Gaertn.; семейство Астровые (Сложноцветные) — Asteraceae (Composite).

В 1969 г. из плодов расторопши пятнистой (Silybum marianum L.) была выделена группа флавоноидных соединений, оказывающих гепатотропное действие. Эта группа соединений была обозначена как силимарин (Silimarin). В дальнейшем из флавоноидного комплекса расторопши пятнистой выделены изомерные соединения полигидроксифенолхроманонов, главными из которых являются силимарин, силибинин, силидианин и силикристин. Все соединения имеют фенилхроманоновую структуру, являются истинными антиоксидантами и обладают гепатопротекторной активностью

Этимология наименования, историческая справка. Родовое наименование образовано от латинизированного греч. названия silybon (кисточка). Видовое определение дано в честь девы Марии, которая, согласно легенде, исцеляла с помощью этого растения больных. В народных названиях отражаются также колючесть растения и пятнистость листьев (белые пятна). Довольно часто в литературе (переводы с иностранных языков) расторопша пятнистая ошибочно переводится как чертополох.

Ботаническое описание. Расторопша пятнистая — однолетнее (в культуре) или двулетнее колючее растение высотой до 1,5-2 м. Стебель простой или ветвистый, голый. Листья крупные с желтоватыми колючками по краю листа и по жилкам снизу, пластинка листа зеленая с белыми пятнами, блестящая. Цветки пурпурные, собранные в крупные Ж одиночные корзинки с черепитчатой оберткой, состоящей из колючих зеленых листочков. Ложе соцветия мясистое, покрыто волосками. Все цветки обоеполые, трубчатые. Плод — семянка с хохолком. Цветет в июле-августе. Плоды созревают неравномерно — в августе-сентябре.

Ареал, культивирование. Родина растения — Средиземноморье. Расторопша пятнистая встречается в центральных и южных районах европейской части стран России и СНГ, на юге Западной Сибири и в Центральной Азии. Растение произрастает на сорных местах, вдоль дорог, на сухих местах и часто разводится на огородах как декоративное и лекарственное растение.

Расторопша пятнистая широко культивируется в России (Самарская, Ульяновская и Пензенская обл.) и в СНГ (Украина). Потребность в сырье определена в 300 т в год, причем около 250 т производится на специализированном предприятии «Сергиевский» (Самарская область).

Заготовка, сушка. Сбор плодов производят в конце августа-сентябре, в период засыхания оберток на большинстве боковых корзинок. Заготовку проводят путем скашивания надземной части в первую половину дня с помощью сенокосилок, полученную массу подсушивают на току и обмолачивают. Плоды отделяют от примесей и досушивают в сушилках.

Лекарственное сырье. В качестве сырья используют обранные осенью вполне зрелые и высушенные плоды однолетнего культивируемого травянистого растения — расторопши пятнистой.

Внешние признаки. Плоды — семянки 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. Цвет от черного до светло-коричневого, иногда с сиреневым оттенком, валик более светлый.

Вкус слегка горьковатый. На поперечном срезе плода (рис. 170 А) под лупой с увеличением (10х) видны перикарпий, плотно сомкнутый с семенной кожурой, и две семядоли зародыша.

Микроскопия. При микроскопическом исследовании плодов диагностическое значение имеет строение перикарпия на поперечном срезе, состоящего из нескольких слоев: эпидермальный слой — клетки палисадоподобно вытянутые, наружные и боковые стенки сильно утолщены; пигментный слой — один ряд клеток с бурым содержимым; слой волокнистых клеток мезокарпа (6—7 рядов крупных клеток с сетчатыми и спиральными утолщениями стенок). Оболочка семени, плотно сросшаяся с перикарпием, представлена снаружи мощным слоем склереид вытянутой формы с утолщенными стенками. Семена без эндосперма.

Химический состав. Плоды расторопши пятнистой содержат уникальную группу БАС — флаволигнаны (ведущая группа), причем доминирующими компонентами являются силибин, силидианин и силикристин, сумма которых получила название «силимарин»(2,8-3,8%) и используется для производства большинства зарубежных и отечественных гепатопротекторных препаратов.

В сырье содержатся другие флаволигнаны — изосилибин, силидианин, изосиликристин, силимонин, силандрин и др., а также флавоноиды - квёрцетин итаксифолин (дигидрокверцетин), который лежит в основе доминирующих флаволигнанов, в частности, силибина.

Интерес представляет и 2,3-дегидросилибин, выделенный из плодов расторопши пятнистой, культивируемой в Самарской области. Это соединение ранее не рассматривалось как БАС, однако наши исследования доказали, что оно обладает выраженными антиоксидантными свойствами. С учетом этого обстоятельства автор учебника предложил новую концепцию создания гепатопротекторов на основе плодов расторопши пятнистой, в соответствии с которой в качестве целесообразной, с точки зрения фар-макоэкономики, активной субстанции рассматривается суммарный экстракт.

Второй группой БАС является жирное масло (до 20-32%), которое по своим физико-химическим свойствам (исключая йодное число) близко к таковым подсолнечного масла.

К сопутствующим веществам сырья относятся белки, биогенные амины (тирамин, гистамин), стерины, смолы.

Стандартизация. Качество сырья регламентируется ТУ 64-4-30-81 и ВФС 42-3380-99. В соответствии с ТУ 64-4-30-81, подлинность и качество сырья определяют также на основании качественной пробы и количественного определения флаволигнанов. Их обнаруживают в спиртовом экстракте сырья по характерному максимуму поглощения в УФ области спектра при длине волны 289 нм. В основе метода лежит измерение оптической плотности экстракта после добавления к нему хлористого алюминия (спектрофотометрия). Содержание флаволигнанов должно быть не менее 2,7%. В ВФС 42-3380-99 включен методика ТСХ-анализа (раздел «Качественные реакции») и спектрофотометри-ческий метод определения суммы флаволигнанов при аналитической длине волны 289 нм. В соответствии с ВФС 42-3380-99, содержание флаволигнанов должно быть не менее 2,4% [6, с.681].

Для проведения стандартизации хороший результат дает предложенный нами «Силибин-стандартный образец» (ФС 42-0072-01).

Фармакологическое действие. Гепатопротекторное средство (флаволигнаны плодов), обладающее антиоксидантными, иммуномодулирующими свойствами, а также легким желчегонным эффектом. Жирное масло плодов — регенерирующее и ранозаживляющее средство.

По мнению Фогеля, флаволигнаны плодов расторопши пятнистой имеют значительные отличия от всех известных на сегодня флавоноидов, причем особенно ценно их свойство — способность нейтрализовывать действие самых сильных для печени ядов, например, ядов гриба бледной поганки (фаллоидин и а-аманитин). При этом другие флавоноиды и фенилпропаноиды, в том числе образующие структуру силибина (флаванонол таксифолин и конифериловый спирт), не влияют на картину такого отравления.

В основе механизма гепотапротекторного действия флаволигнанов лежит их взаимодействие со свободными радикалами, ведущее к замедлению интенсивности свободно-радикальных реакций с уменьшением активности и концентрации образующихся токсичных перекисных продуктов, следствием чего является стимуляция и восстановление репаративных процессов печени.

Очень важным свойством суммы флаволигнанов силибина, силикристина и силидианина является способность оказывать защитное и лечебное действие при галактозаминовой интоксикации, патогенез которой напоминает морфологические изменения, вызванные вирусам гепатита у человека. Сравнительное исследование антигепатотоксических свойств флаволигнанов показало, что на моделях с галактозамином наиболее активны силидианин и силимонин, тогда как на моделях с СС14 более выраженный эффект проявили силибин, силандрин, силигермин и силимонин.

Применение. Препараты «Силимар» (Россия, ВИЛАР), «Легален» (Германия), «Карсил» (Болгария), «Силибор» (Украина), «Силибинин» (Югославия), «Экстракт расторопши жидкий» (Россия, СамГМУ) применяются в качестве гепатопротекторных лекарственных средств. Данные препараты оказывают гепатозащитное, антиоксидантное действие и назначаются при лечении хронических и острых вирусных гепатитов, цирроза печени. Масло расторопши, «Натурсил», «Камадол» обладают регенерирующими и ранозаживляющими свойствами. «Силибин-стандартный образец» (ФС 42-0072-01) используется для выполнения стандартизации сырья и препаратов расторопши пятнистой.

2.2 Лекарственные растения, содержащие флавоноиды

Бархат амурский – Phellodendron amurense Rupr.; семейство Рутовые – Rutaceae.

Этимология наименования. Родовое название происходит от греч. fellos — пробка и dendron — дерево, указывая на толстый слой пробки, образующийся на стволе дерева.

Видовой эпитет amurense (от лат. amurensis — амурский) отражает место произрастания вида. Русское "бархат" подчеркивает бархатистость коры дерева.

Ботаническое описание. Бархат амурский — листопадное двудомное дерево высотой до 20 м и более, ствол до 1 м в поперечнике с морщинистой бархатистой серой корой с толстым пробковым слоем. Листья сложные, длиной до 30 см, у низа побегов очередные, вверху — супротивные, черешковые, с 3-6 парами черешчатых, яйцевидно-ланцетных, длиннозаостренных, по краям реснитчатых листочков длиной до 10 см и шириной 5 см. Соцветие метельчатое, рыхлое с зеленоватыми цветками. Плод ягодообразный — ценокарпная многокостянка, около 1 см в поперечнике. Плод сочный, черный, душистый, с пятью косточками. Цветет в июне, плодоносит в августе-сентябре. Бархат амурский Лаваля — дерево высотой до 15 м с толстой эластичной корой. Годичные ветки пурпурно-бурые. Листья от продолговато-ланцетных до яйцевидных [6, с.751].

Ареал, культивирование. Бархат амурский имеет маньчжурский тип ареала. Произрастает в материковой части Дальнего Востока — Приморье, берега Амура (в отличие от бархата сахалинского, распространенного в Сахалинской обл.). В северной части ареала и в горах бархат амурский имеет кустарниковую форму. Встречается он по долинам рек и на горных, преимущественно пологих склонах сопок, в смешанных, лиственных горных лесах. Бархат амурский относится к охраняемым растениям. Бархат амурский Лаваля, родина которого Япония, культивируется в Закавказье.

Заготовка, сушка. Листья заготавливают в июле, возможна заготовка в августе, вручную, вместе с черешками с использованием лестницы или стремянки. С целью сохранения зарослей нельзя ломать ветви, необходимо оставлять не менее трети от общего числа листьев. Листья сушат в хорошо проветриваемых помещениях слоем 5 см или в сушилках при температуре 60-70 °С. Сырье нельзя сушить на солнце.

Лекарственное сырье. Собранные в июле и высушенные листья дикорастущего бархата амурского и его разновидности — культивируемого бархата амурского.

Внешние признаки. Листья с 7-13 частично осыпавшимися листочками, характерны отдельные черешки, листочки, встречаются кусочки веточек, соцветия и плоды. Запах сырья специфический, сильный. Вкус слегка горьковатый. Кроме того, со стволов и толстых ветвей мягкий снимают эластичный слой пробки толщиной 0,6-3,3 см.

Микроскопия. Верхний эпидермис прямостенный со складчатой кутикулой, нижний со слабоизвилистыми стенками и многочисленными устьицами аномоцитного типа. Волоски простые 1-4-клеточные, бородавчатые, расположенные преимущественно по краю и жилкам с нижней стороны листочка. Железистые волоски с многоклеточной головкой на 1-2-клеточной ножке. Вдоль крупных жилок обнаруживаются призматические кристаллы оксалата кальция и красновато-бурые включения.

Химический состав. Листья содержат флавоноиды группы флаванона — феллавин (флакозид), фелламурин, диосмин, феллодендрозид, феллозид. К сопутствующим компонентам листьев относятся эфирное масло, сапонины, кумарины, дубильные вещества, органические кислоты, сахара, белки и др.

Пробка бархатного дерева по химическому составу близка к пробке пробкового дуба (суберин — 58%, целлюлоза — 22%, лигнин — 12%, церин — 2%, влага — 5%, экстрактивные вещества, извлекаемые водой — 1%).

В лубе растения содержатся алкалоиды: берберин, пальматин, феллоденин, магнофлорин. Луб может служить сырьем для получения берберина.

Стандартизация. Качество сырья регламентирует ВФС 42-1972-90. Количественное содержание флакозида определяют хроматоспектрофотометрическим методом. Числовые показатели: флакозида должно быть не менее 2,5%; влажность не должна превышать 12%; золы общей должно быть не более 11%; других частей растения (кусочки веточек, соцветия, плоды) — не более 12%; органической примеси — не более 1,5%, минеральной примеси — не более 1,5%.

Фармакологическое действие. Противовирусное и гепатопротекторное средство [6, с.753].

Применение. Препарат «Флакозид» (таблетки по 0,1 г), представляющий собой индивидуальный флавоноидный гликозид— феллавин (7-О-р-О-глюкопиранозид8-(3-метил-бут-2-енил)-5,7,4'-тригидроксифлаванона), применяют в качестве противовирусного средства при первичных и рецидивирующих формах простого герпеса. Препарат активен против ДНК-содержащих вирусов группы герпеса. Кроме того, флакозид назначают как гепатопротекторное средство при различных формах гепатита и цирроза печени. Настой листьев также применяют при лечении заболевании печени. Пробка амурского бархата перерабатывается на пробковую крошку, которая затем прессуется и служит сырьем для получения пробок и других изделий технического назначения.

Бессмертник песчаный – Helychrisum arenarium. Сем. Астровые – Asteraceae.

В практической гепатологии нашли широкое применение препараты на основе суммы флавоноидов бессмертника песчаного, которые используются в комплексной терапии вирусного гепатита, хронических гепатитов, токсических (в том числе лекарственных) поражений печени, циррозов печени и др. [9, с. 55].

Ботаническое описание. Бессмертник песчаный – травянистый многолетник с войлочно-шерстисто-опушенными побегами и деревянистым темно-бурым корневищем. Листорасположение очередное, листья цельнокрайние, 2-6 см длиной, как и стебли войлочно-опушеные; нижние - ланцетные, черешковые, средние и верхние - сидячие, линейные или ланцетно-линейные. Вегетативные побеги укороченные; генеративные - прямостоячие или восходящие, ветвистые только в верхней части, 7-60 см высотой. Цветки в шаровидных корзинках, собранных в компактный или ветвистый рыхловатый щиток. Листочки обертки (их около 50) черепитчатые, сухие, желтые, реже оранжевые. Ложе корзинки плоское. Цветки почти всегда трубчатые, обоеполые, реже краевые - пестичные. Венчик оранжевый. Хохолок из желтоватых зазубренных волосков, равных венчику. Семянки продолговатые, 0,7-1,2 мм длиной, коричневатые, покрыты мелкими железками. Цветет с мая (июня) по сентябрь, плоды созревают в августе-сентябре. Размножается семенами и вегетативно.

Ареал, культивирование. Встречается в средней и южной полосе европейской части, на Кавказе, в Средней Азии, реже в Сибири. Чаще всего на сухих песчаных, супесчаных и каменистых почвах. Обычно по опушкам сосновых боров, на залежах, у дорог, на остепненных лугах, в ковыльных степях, реже в полупустынях. Светолюбив, разрастается на местах с нарушенным травянистым покровом. Заготавливают цветочные корзинки с верхними частями побегов (их урожайность - до 80 г/кв. м, но сильно варьируется в зависимости от степени освещенности и задерненности почвы).

Химический состав. Цветочные корзинки с верхними частями побегов содержат флавоноидные гликозиды (нарингенин и его 5-гликозиды, апигенин и его 5-гликозиды, кемпферол и его 3-гликозиды) до 0,25%, стерины, смолы, эфирное масло (0,05%), сапонины, сахара, дубильные и красящие вещества, жирные кислоты, каротиноиды, витамины C и K, соли натрия, калия, кальция, железа, марганца.

Заготовка, сушка. Цветки заготавливают в начале цветения, до раскрытия бобовых корзинок. Более поздние сроки сбора недопустимы, так как корзинки раскрываются, цветы осыпаются и остается лишь цветоложе с обверткой.

Соцветия с цветоносами длиной до 1 см срезают ножом, секатором или ножницами. Собранные соцветия складывают в корзины или мешки и быстро доставляют к месту сушки. На одном и том же массиве сбор цветков можно проводить до 3-4 раз по мере зацветания растений. Повторный сбор проводят через 5-7 дней.

Настойка, отвар и препарат "Фламин" (сумма флавонов) применяются при острых и хронических заболеваниях печени, желчного пузыря и желчных путей. Цмин входит в состав желчегонных сборов. Смолистое вещество цмина содержит антибиотик аренарин, подавляющий развитие фитопатогенных бактерий (особенно возбудителей рака томатов, бактериоза бобов и др.).

2.3 Лекарственные растения, содержащие жирорастворимые витамины

Тыква обыкновенная — Cucurbita pepo L., тыква мускатная — С. moschata (Duch.) Poir. и тыква крупная — С. maxima Duch.; семейство Тыквенные — Cucurbitaceae.

Этимология наименования, историческая справка. Родовое наименование Cucurbita образовано от лат.cucumis (огурец) и orbis (круг). Данное название характеризует шаровидную форму плодов.

Видовое опрсделение pepo образовано от греч. рероп (дыня, крупный сорт дыни), так как тыква похожа на дыню. Греч. термин рероп может быть также переведен, как спелый, мягкий.

Видовой эпитет maxima (превосх. ст. от прилаг. magnus — большой) характеризует более крупные семена у этого вида, чем у других [6, с.242].

Ботаническое описание. Тыква — культивируемое однолетнее растение с корневой слабо разветвленной стержневой системой. Стебли стелющиеся, разветвленные, длиной до 5-7 м, с 3-5 разветвленными спирально закручивающимися усиками в пазухах листьев. Листья очередные, крупные, пятилопастные или почти цельные, шершаво-опушенные. Растения однодомные, с раздельнополыми пазушными крупными (диаметром 6-30 см) желтыми или оранжевыми цветками. Тычиночные цветки одиночные, чашечка с 5 шиловидными зубцами, пятилопастным воронковидным венчиком и 5 тычинками, из которых 4 срослись попарно, а одна свободная. Пестичные цветки одиночные или расположенные по нескольку, с 3-5 короткими двулопастными рыльцами, 3 недоразвитыми тычинками (стаминодиями) и 3-5-гнездной завязью. Плод — крупная многосеменная «тыквина» различной формы и цвета. Семена беловатые или желтоватые, обратно-яйцевидные или почти округлые, сплющенные, с утолщенным краем (ободком).

Цветет в июне-сентябре (до первых осенних заморозков). Плоды созревают в сентябре-октябре.

Ареал, культивирование. В России и странах СНГ в основном выращивается 3 вида тыквы, представленные многими сортами: тыква обыкновенная, тыква крупная — С. maxima Duch., тыква мускатная.

Родина тыкв — Северная и Южная Америка. Тыква широко культивируется как кормовое и пищевое растение в Российской Федерации (Поволжье, Северный Кавказ и другие регионы), на Украине, в Беларуси, Молдавии, Закавказье, Средней Азии.

Заготовка, сушка. Заготавливают семена зрелых плодов в сентябре-ноябре. Плоды разрезают или разбивают вручную и выбирают из них зрелые семена, отбрасывая пустые. Загрязнение семян почвой недопустимо. В случае загрязнения семена должны быть тщательно промыты в холодной воде. Сушат семена на открытом воздухе под навесами или на чердаках с хорошей вентиляцией, рассыпав тонким слоем (1-2 см) на решетах, бумаге или на ткани и периодически перемешивая. Обычно семена тыквы высыхают за 5-7 дней. При несоблюдении правил сушки они темнеют, плесневеют и приобретают посторонний запах. Окончание сушки определяют по сыпучести семян и их ломкости при сгибании. Сушка в печи или на печи не допускается. После сушки сырье пропускают через веялки для отделения пустых и недоразвитых семян и различных примесей.

Лекарственное сырье. В качестве лекарственного сырья используют зрелые, очищенные от остатков мякоти околоплодника и высушенные семена однолетних культивируемых растений — тыквы обыкновенной и тыквы крупной, а также плоды свежие.

Внешние признаки. Семена эллиптические, плотные, слегка суженные с одной стороны, окаймленные по краю ободком. Поверхность семян глянцевая или матовая, гладкая или слегка шероховатая. Кожура семени состоит из двухчастен: деревянистой, легко отделяемой и внутренней — пленчатой, плотно прилегающей к зародышу; иногда деревянистая кожура отсутствует (сорт голосемянная). Зародыш состоит из двух желтовато-белых семядолей и небольшого корешка. Длина семени 1,5-2,5 см, ширина 0,8-1,4 см, толщина в средней части семени 0,1-0,4 мм.

Цвет семян белый, белый с желтоватым или сероватым оттенком, реже зеленовато-серый или желтый, запаха нет. Вкус семени, очищенного от деревянистой части кожуры, маслянистый, сладковатый.

Микроскопия. При рассмотрении под микроскопом на поперечном срезе семени тыквы видны: семенная кожура, алейроновый слой (недоразвитый эндосперм) и семядоли зародыша. В семенной кожуре эпидермис представлен крупными палисадными клетками с утолщенными и, как правило, волнистыми боковыми стенками и почти всегда разрушенной наружной стенкой. Под эпидермисом расположена мощная склеренхима, в которой различаются три слоя. Наружная часть склеренхимы состоит из 5-7 рядов плотно сомкнутых клеток с многочисленными порами. Срединная часть склеренхимы представлена одним слоем очень крупных округлочеты-рехугольных клеток с толстой слоистой оболочкой и узкими порами. Внутренняя часть склеренхимы в зависимости от вида тыквы содержит от двух до шести рядов клеток звездчатой формы, которые образуют крупные межклетники. К внутренней части склеренхимы примыкает несколько слоев тонкостенных сдавленных клеток. Алейроновый слой представлен одним рядом небольших изодиаметрических клеток, густо заполненных алейроновыми зернами. В клетках семядолей хорошо различим эпидермальный слой из мелких, овальных клеток; далее следуют клетки палисадного слоя. Все они густо заполнены алейроновыми зернами и каплями жирного масла.

Химический состав. Семена содержат жирное масло (до 40-50%), в состав которого входят триглицериды линолевой, олеиновой, пальмитиновой, стеариновой кислот. В состав семян тыквы входит азотистое соединение (аминокислота) кукурбитин, который представляет собой 3-ами-но-3-карбоксипирролидин. Содержание кукурбитина в семенах колеблется в зависимости от сорта тыквы в пределах 0,1-0,3%. Установлено, что антигельминтная активность семян обусловлена кукурбитином.

В семенах содержатся витамины В2, В12, Е (а-токоферол), аскорбиновая кислота, фитостерины (кукурбитол), органические кислоты.

В плодах тыквы обнаружены каротиноиды (β-каротин), витамины В2, В12, С, Е (α-токоферол), пантотеновая и фолиевая кислоты, пектины, сахара (до 11%).

Стандартизация. Качество сырья регламентируется ГФ СССР XI издания (ст. 78).

Стандартизацию препарата «Тыквеол» (из семян) осуществляют методом ГЖХ по жирно-кислотному составу (раздел «Качественные реакции»), а также по содержанию каротиноидов (β-каротин) и витамина Е.

Фармакологическое действие. Мякоть плодов тыквы обладает желчегонными, мочегонными и послабляющими свойствами. Гепатозащитное действие тыквы определяется ее мембраностабилизирующими свойствами и проявляется в замедлении развития повреждений мембран гепатоцитов и ускорении их восстановления. Кроме того, препарат уменьшает процессы воспаления, замедляет развитие соединительной ткани и ускоряет регенерацию паренхимы поврежденной печени. Следует, однако, заметить, что убедительных доказательств высокой эффективности препарата из тыквы пока не получено [11].

Применение. Тыквеол - комплекс биологически активных веществ, получаемых из семян тыквы. Лечебный эффект препарата обусловлен входящими в его состав биологически активными веществами. По степени активности семена тыквы уступают препаратам папоротника мужского, однако они не оказывают токсического действия на организм человека. В связи с этим семена тыквы назначают детям, беременным и лицам пожилого возраста. Семена (предварительно их можно растереть в ступке вместе с зеленой оболочкой и смешать с 50-100 г меда) принимают небольшими порциями в течение 1 ч натощак, затем через 3 ч дают слабительное средство, а через полчаса ставят клизму.

Заключение

Практические все гепатопротекторы содержат в своем составе экстракт (или смесь флавоноидов) расторопши пятнистой, основным компонентом которого является силимарин. Их действие направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенерационных процессов в печени. Основные требования к идеальному гепатопротектору были сформулированы R.Preisig:

достаточно полная абсорбция;

наличие эффекта "первого прохождения" через печень;

выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;

возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;

подавление фиброгенеза;

стимуляция регенерации печени;

естественный метаболизм при патологии печени;

экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;

отсутствие токсичности.

К сожалению, на сегодняшний день ни один из использующихся в медицинской практике гепатопротекторов не удовлетворяет в полной мере этим требованиям, хотя в последние годы арсенал современных гепатозащитных средств и расширился как за счет появления синтетических препаратов, так и новых природных средств. В целом, в настоящее время, преобладающее использование имеют средства растительного происхождения (до 54%), в то время как на фосфолипидные препараты приходится 16%, а на другие средства, в том числе синтетические, органопрепараты и препараты аминокислот - 30% от общего количества "истинных" гепатозащитных препаратов [11].

На основе опыта создания фитопрепаратов в Самарском государственном Медицинском Университете разработана новая концепция получения гепатопротекторных лекарственных средств, в соответствии с которой препараты могут производится как на основе очищенных (легалон и др.) так и с использованием суммарных субстанций (экстракт, настойка и т.д).

Актуальность применения фитопрепаратов в настоящее время связана с сочетанием широты терапевтического действия и относительной безвредности в детской и гериатрической практике.

Список литературы

1. Венгеровский А.И., Белобородова Э.И. // Сиб. журн. гастролог. и гепатологии. — 1996. — № 2, 3. — С. 100—106.
2. Гаммерман А.Ф. Курс фармакогнозии. – Л.: Медицина, 1997.
3. Государственный реестр лекарственных средств. — М, 2000.
4. Гринкевич Н.И., Ладыгина Е.Я. Фармакогнозия. Атлас. М.: Медицина, 1989.
5. Гринкевич Н.И., Сафронич Л.Н. Химический анализ лекарственных растений. М.: Высшая школа, 1984.
6. Куркин В.А. Фармакогнозия. Самара: ООО «Офорт», ГОУВПО «СамГМУ», 2004.
7. Лекарственное растительное сырье. – Изд.офиц. – М.: Изд-во стандартов, 1990.
8. Лившиц И.К., Белобородова Э.И., Венгеровский А.И. Терапевтическое действие гепатопротекторов растительного происхождения при хроническом гепатите // Бюллетень Сибирской Медицины, 2006. С.106-108.
9. Минушкин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени // Лечащий врач. – 2002. - № 6. – С. 55-58.
10. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия. М.: Медицина, 2002.
11. Оковитый С.В. Клиническая фармакология гепатопротекторов. // ФармИндекс. Выпуск 3. - http://www.pharmindex.ru/practic/hepat.html.
12. Путырский И.Н., Прохоров В.Н. Универсальная энциклопедия лекарственных растений. Минск: Книжный дом; М.: Махаон, 2000.
13. Саратиков А.С. Экстракт солянки холмовой (лохеин) — эффективная защита печени / А.С. Саратиков, А.И.Венгеровский, В.С.Чучалин. — Томск: STT, 2000.
14. Скакун Н. П., Шманько В. В., Охримович Л. К. Клиническая фармакология гепатопротекторов. — Киев, 1995.
15. Фармакогнозия. Атлас. / под ред. Н.И.Гринкевич, Е.Я.Ладыгиной. – М., 1999.
16. Шульпекова О.В. Флавоноиды расторопши пятнистой в лечении заболеваний печени. // Российский Медицинский Журнал. -, Том 12 № 5, 2004.