Силимарин: эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность. Часть I. Эффекты и механизмы действия

К.Л. Юрьев

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Введение и исторические аспекты

Расторопша пятнистая, или молочный чертополох (лат.: Silybum marianum (L.) Gaertn., син. Carduus marianus L.; англ.: milk thistle, син. St Mary's thistle) — растение семейства сложноцветных (астровых), высотой 60–150 см с пурпурно-красными цветами (фиолетового или лилового оттенков). В народе это растение называют «остро-пестро» — за зеленые лоснящиеся, сильно колючие листья («остро») с белыми пятнами и разводами («пестро»).

Латинское родовое название растения — Silybum — происходит от греческого слова, которое переводится как «кисточка». Видовое же название дано в честь Девы Марии и связано с легендой о том, что белые пятна на зеленых листьях расторопши — молоко Божией матери. Легенда нашла отражение в названиях этого растения на многих европейских языках. В России его называют Марьины колючки, Марьин чертополох (Сокольский И., 2006). Другие народные названия расторопши — святой чертополох, репей колючий, колючник, бодяк красноголовый (Украина).

Родиной расторопши считают Средиземноморье, Балканы и Пиренейский полуостров. Однако она широко распространилась по всему миру. Растение часто встречается вблизи жилья или как сорняк в посевах, на огородах, в садах.

Лечебные свойства расторопши [в частности ее плодов — семянок (лат.: Cardui mariae fructus, син. Fructus Silybi Mariae; англ. milk thistle fruit)] были известны еще в античные времена, когда ее ценили в качестве средства для лечения заболеваний печени и желчного пузыря, способного к тому же избавлять человека от меланхолии (Сокольский И., 2006), а также лекарства при различных отравлениях, включая укусы змей и насекомых, грибы и алкоголь (Kren V., Walterová D., 2005). Вероятно первым, кто их описал, был Теофраст (Theophrastus; IV век до Рождества Христова). Позже (I век нашей эры) о них упоминают греческий врач Диоскорид (Pedanius Dioscorides) в своем трактате «О лекарственных веществах» (лат. «De materia medica») и Плиний Старший (Gaius Plinius Secundus), который считал это растение «прекрасным средством для отвода желчи». Многие знания античных врачевателей были утрачены в эпоху Средневековья, но об использовании расторопши как лекарственного средства систематически упоминают многие выдающиеся ученые той эпохи и более позднего периода — Hildegarda von Bingen (1098–1179), Hyeronymus Bock (1593), Jacobus Theodorus (1664), Mattioli (1626), Nicholas Culpeper (1650), Valentini (1719), von Haller (1755) (Luper S., 1998; Kren V., Walterová D., 2005).

Однако действительный научный прорыв в изучении лекарственных свойств расторопши пятнистой при болезнях печени произошел относительно недавно — в середине прошлого века. Его связывают с проникновением в биохимию растения, открытием биологически активных веществ и некоторых механизмов их действия, а также началом клинических исследований в Центральной Европе (Luper S., 1998; Pradhan S.C., Girish C., 2006).

Возможность применения при болезнях печени была изучена в отношении нескольких сотен лекарственных растений. Но лишь малая их доля была должным образом исследована. К числу последних относятся: Silybum marianum, Picrorhiza kurroa, Curcuma longa, Camellia sinensis, Chelidonium majus, Glycyrrhiza glabra и Allium sativa (Luper S., 1998).

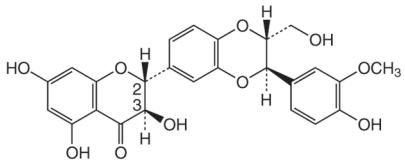
Расторопша пятнистая считается наиболее изученным лекарственным средством растительного происхождения в гепатологии, о чем свидетельствует большое количество публикаций в рецензируемых медицинских журналах (Luper S., 1998). Более того, интерес к этому растению и созданным на его основе препаратам растет, причем в последние годы не только за счет исследований в традиционной области применения (при различных болезнях печени), но и в новых направлениях (о которых мы также упомянем в этой части работы) (Kren V., Walterová D., 2005; Greenlee H. et al., 2007; Post-White J. et al., 2007; Tamayo C., Diamond S., 2007).

С накоплением значительного объема научно-исследовательской и клинической информации о лекарственных растениях возникла необходимость ее обобщения и систематизации. В настоящее время эту функцию выполняют так называемые монографии по лекарственным растениям. Их готовят различные организации — Комиссия E в Германии, Европейское научное объединение по фитотерапии (European Scientific Cooperative on Phytotherapy/ESCOP), Американский ботанический совет (American Botanical Council).

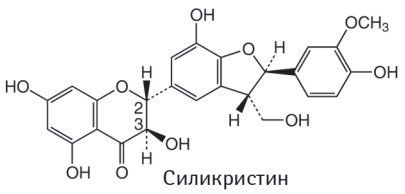
Монографии по избранным лекарственным растениям выпускает в свет и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ): в 1999 г. был опубликован первый том (28 монографий), в 2002 г. — второй (30 монографий), в 2007 г. — третий (31 монография), а в 2009 г. — четвертый (28 монографий). Расторопше пятнистой посвящена отдельная монография во втором томе Монографий ВОЗ по избранным лекарственным растениям (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002). Наиболее важная информация из этого документа будет достаточно подробно представлена в нашем обзоре.

Биохимические составляющие

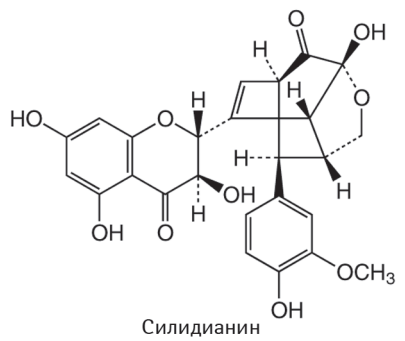
Основными биологически активными веществами плодов расторопши пятнистой являются флавонолигнаны (1,5–3,0%), известные под собирательным названием силимарин. Основные компоненты этого комплекса — силибин, или силибинин (на его долю приходится 60–70%), силикристин (20%), силидианин (10%) и изосилибин (5%) (Wellington K., Jarvis B., 2001; WHO monographs on selected medicinal plants, 2002; Pradhan S.C., Girish C., 2006).



Силибин



Силикристин



Силидианин

Силимарин определяется во всех частях растения, однако в плодах его концентрация наивысшая. Экстракты расторопши пятнистой стандартизуют по содержанию силибина как компонента с наибольшей биологической активностью. Стандартизованные экстракты (лекарственные препараты, приготовленные определенным способом, позволяющим обеспечить заданное содержание основных действующих веществ) должны содержать 70–80% силибина (Luper S., 1998).

Показания

Показания для применения плодов расторопши пятнистой (силимарина) обобщены в монографии ВОЗ (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002):

1. Подтвержденные данными клинических исследований — поддерживающая терапия при острых или хронических гепатитах и циррозе печени, индуцированных алкоголем, лекарственными средствами или токсинами.

2. Представленные в фармакопеях и системах традиционной медицины — диспепсия (нарушение нормальной деятельности желудка и кишечника), камни желчного пузыря.

3. Описанные в народной медицине, но не подтвержденные экспериментальными или клиническими исследованиями, — аменорея, запор, сахарный диабет, сенная лихорадка, маточные кровотечения, варикозное расширение вен.

Эффекты и механизмы действия

Гепатопротекторный (цитопротекторный) эффект силимарина — способность защищать клетки печени от различных неблагоприятных воздействий (токсины, ишемия, радиация, вирусы и др.) —доказан в большом количестве экспериментальных (*in vitro* и *in vivo*) и клинических исследований во всем мире. В его основе лежат многочисленные, еще окончательно не изученные, механизмы действия и свойства препарата: «уборка» (scavenging) свободных радикалов, подавление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и противодействие истощению запасов глутатиона, блокирование захвата токсинов, подавление образования лейкотриенов из полиненасыщенных жирных кислот в печени, стимуляция синтеза протеина в гепатоцитах, модуляция иммунных функций и др. (Luper S., 1998; Wellington K., Jarvis B., 2001; Kren V., Walterová D., 2005; Pradhan S.C., Girish C., 2006).

В монографии ВОЗ в разделе экспериментальной фармакологии рассматриваются такие основные эффекта силимарина — антиоксидантный, антигепатотоксический, а также противовоспалительный и антиаллергический. Отмечается, что большинство биохимических и фармакологических исследований проведены с использованием стандартизованных препаратов силимарина или его основного компонента — силибина (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002).

Антиоксидантная активность

Этот эффект силимарина считают одним из основных, способствующим реализации и других свойств препарата (Luper S., 1998; Wellington K., Jarvis B., 2001; WHO monographs on selected medicinal plants, 2002; Pradhan S.C., Girish C., 2006). В святи с этим считаем целесообразным подробнее остановиться на роли свободнорадикального окисления в живых организмах, основываясь на материалах монографии В.К. Казимирко и соавторов (2004).

Образование в организме человека свободных радикалов (молекул, фрагментов молекул или атомов, имеющих неспаренный электрон на внешней орбите, что обусловливает его высокую способность вступать в реакции) и ПОЛ — нормальный физиологический процесс, интенсивность которого резко повышается при патологических состояниях. Свободные радикалы принимают участие во многих биохимических процессах, без их образования в нейтрофильных гранулоцитах и макрофагах организм погибает в результате нарушения обезвреживания микробов. Процессы окисления липидов (с образованием перекисей) очень важны для нормального функционирования биологических мембран и организма в целом. Физиологическая роль этих реакций состоит в регуляции обновления и проницаемости липидов биологических мембран, образовании эйкозаноидов — медиаторов (локальных гормонов) или сигнальных веществ, играющих важную биологическую роль в организме (простагландины, простациклины, тромбоксаны, лейкотриены, метаболиты простагландинов, гидроперекиси).

Вместе с тем, переокисление ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов мембран, значительное повышение содержания продуктов этого окисления могут привести к целому ряду отрицательных эффектов. К этим эффектам относят конформацию липидов и белков, изменение структуры и функции мембран, повышение их проницаемости, нарушение активности мембранно-связанных ферментов. К действию свободных радикалов (активных форм кислорода) наиболее чувствительны липиды клеточных мембран и нуклеиновые кислоты. Такие повреждения происходят при лучевой болезни, влиянии канцерогенных факторов, токсических веществ, в том числе алкоголя. С переокислением связывают процесс старения, гибель клеток, мутационные изменения в молекулах дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Накопление перекисей задерживает деление клеток, уменьшает скорость процессов заживления тканей. В последние два десятилетия интенсификация свободнорадикального окисления, повышение в организме содержания продуктов ПОЛ и развитие явлений антиоксидантной недостаточности выявлены при большинстве заболеваний, в том числе при патологии печени.

Повреждающему эффекту свободных радикалов в организме противостоит система антиокислительной защиты (антиоксидантная система), важнейшим звеном которой являются антиоксиданты — соединения, нейтрализующие образовавшиеся радикалы, тормозящие или предупреждающие свободнорадикальное окисление органических молекул. Жирорастворимые биоантиоксиданты (антиоксиданты природного происхождения) осуществляют свою функцию в биологических мембранах, водорастворимые — в цитозоле клеток, межклеточной жидкости, плазме крови, лимфе. В первую линию защиты от свободных радикалов входят также антиоксидантные ферменты — супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, пероксидаза, которые располагаются и содружественно функционируют в клеточных мембранах. К антиоксидантным ферментам также принадлежат: глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатион-S-трансфераза, НАДФН$_2$ (НАДН$_2$)-оксидаза, церулоплазмин. Защита от повреждающего действия активных форм кислорода и свободных радикалов осуществляется на всех уровнях организации: от клеточных мембран до организма в целом (Казимирко В.К. и соавт., 2004).

В монографии ВОЗ (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002) представлены результаты достаточно большого количества исследований *in vitro*, продемонстрировавших способность силима-

рина и силибина вступать в реакции со свободными радикалами, то есть проявлять антиоксидантную активность, а также подавлять процессы липопероксидации, способствуя тем самым стабилизации структуры клеточной мембраны.

Также в исследованиях *in vitro* установлена способность силибина, силидианина и силикристина ингибировать цАМФ (циклический аденозинмонофосфат)-зависимую фосфодиэстеразу — фермента, который катализирует реакцию гидролиза цАМФ. Поскольку известно, что цАМФ стабилизирует лизосомальные мембраны, повышение концентрации этого нуклеотида предложено в качестве механизма стабилизации мембраны и противовоспалительной активности силимарина (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002).

S.C. Pradhan, C. Girish (2006) отмечают, что свободные радикалы, включая супероксидный радикал, гидроксильный радикал, перекись водорода H_2O_2 и липоперекиси, играют важную роль при патологии печени. Авторы считают, что цитопротекторные эффекты силимарина во многом обусловлены его антиоксидантными свойствами и способностью выступать в качестве скавенджера (scavenger) — «уборщика» — свободных радикалов. Наряду с этим, силимарин может непосредственно взаимодействовать с компонентами клеточной мембраны (инкорпорироваться в мембрану), предупреждая возникновение нарушений в липидных фракциях, ответственных за поддержание нормальной текучести мембраны (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002; Pradhan S.C., Girish C., 2006).

G. Müzes и соавторы (1990) тестировали антиоксидантные свойства силимарина как скавенджера свободных радикалов в двойном слепом исследовании с участием пациентов с хронической алкогольной болезнью печени. Через 6 мес лечения силимарином в дозе 420 мг/сут исследователи зафиксировали отчетливые признаки усиления антиоксидантной защиты — значимое повышение исходно сниженной активности СОД в эритроцитах и лимфоцитах, существенное повышение в сыворотке крови содержания SH-групп и активности глутатионпероксидазы. Напротив, концентрация в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА) — продукта перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот — значительно снизилась. У пациентов, получавших плацебо, таких изменений параметров системы антиоксидантной защиты и ПОЛ не наблюдали. По мнению авторов, полученные данные косвенно подтверждают важную роль антиоксидантных эффектов силимарина в механизмах реализации гепатопротекторного действия препарата.

У пациентов с алкогольной болезнью печени и хроническим гепатитом С при применении силимарина также отмечали достоверное повышение в сыворотке крови каротиноидов (мощные биоантиоксиданты) и глутатиона восстановленного (осуществляет детоксикацию перекиси водорода и гидроперекисей, которые возникают при реакции активных форм кислорода с ненасыщенными жирными кислотами мембран. Восстановленный глутатион и глутатионпероксидаза превращают липоперекиси в менее токсичные оксикислоты и этим предупреждают повреждение биоструктур) (Pár A. et al., 2000).

Антигепатотоксическая активность

В монографии ВОЗ (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002) представлены результаты многочисленных исследований *in vitro*, в которых установлена способность силимарина и силибина противодействовать токсическому воздействию (гепатотоксичности) парацетамола, амитриптилина, четыреххлористого углерода, этанола, эритромицина эстолата, галактозамина, нортриптилина, трет-бутилпероксида.

Также в экспериментальных исследованиях установлена способность силибина снижать степень ишемического поражения непаренхиматозных клеток печени и улучшать постишемическую функцию печени (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002).

После обработки изолированных гепатоцитов крысы раствором силимарина или силибина наблюдали подавление процессов ПОЛ и уменьшение расходования запасов глутатиона, индуцированных токсическим воздействием аллилового спирта (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002).

Установлено, что силибин стимулирует биосинтез макромолекул *in vitro* и *in vivo*. Препарат усиливает синтез рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (РНК) посредством активации ДНК-зависимой РНК-полимеразы I. Он связывается с регуляторной субъединицей ДНК-зависимой РНК-полимеразы I в месте связывания эстрогенов, действуя, таким образом, как естественный стероидный эффектор, в результате чего происходит активация фермента и синтеза рибосомальной РНК. Силибин не оказывает влияния на транскрипцию РНК-полимеразы II или III. Усиление синтеза рибосомальной РНК в печени стимулирует образование зрелых рибосом, а следовательно — биосинтеза протеина. Более того, в печени крыс после применения силибина и последующей частичной гепатэктомии (удаление 70% печени) наблюдали повышение синтеза ДНК, РНК, протеина и холестерина, что отражает процессы регенерации в печени (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002; Pradhan S.C., Girish C., 2006).

Из различных гепатотоксических агентов, четыреххлористый углерод (CCl_4) используется наиболее часто для тестирования гепатопротекторных свойств препаратов (Pradhan S.C., Girish C., 2006). Интраперитонеальное или интрагастральное введение силимарина собакам, мышам и крысам предотвращало CCl_4-индуцированное поражение печени. Этот эффект препарата связывают с его антиоксидантной активностью, способностью снижать метаболическую активацию CCl_4 и стабилизировать мембраны гепатоцитов (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002; Pradhan S.C., Girish C., 2006).

На различных моделях токсического поражения печени у грызунов установлено, что интраперитонеальное введение силимарина или силибина в значительной степени уменьшает поражение печени, индуцированное парацетамолом, токсинами гриба бледная поганка (Amanita phalloides) — аманитином и фаллоидином, этанолом, D-галактозамином, железом, галотаном (фторотаном), полициклическими ароматическими углеводородами, редкоземельными металлами (церий, празеодимий и лантан) и таллием (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002; Pradhan S.C., Girish C., 2006).

В грибах рода Amanita (Мухомор), широко распространенных в Европе и Северной Америке, содержится два чрезвычайно мощных гепатотоксина — аманитин (α-аманитин) и фаллоидин (LD50 аманитина составляет 0,1 мг/кг массы тела). Эти токсины ингибируют активность РНК-полимеразы в гепатоцитах, приводя к гибели клеток спустя 12–24 ч (Luper S., 1998; WHO monographs on selected medicinal plants, 2002).

Внутривенное применение силибина в форме раствора гемисукцината натрия (silybin hemisuccinate sodium salt) в дозе 50 мг/кг массы тела у собак, которым были введены сублетальные дозы Amanita phalloides (85 мг/кг массы тела), предотвращало повышение концентрации печеночных ферментов в крови и снижение содержания факторов свертывания крови. А в изолированных гепатоцитах крысы захват [^{3}H]диметил-фаллоидина блокировался на 79% после обработки сложным эфиром силибина (100 мг/мл) (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002).

В исследовании на мышах (Desplaces A. et al., 1975) установлена 100% эффективность силимарина в отношении предупреждения токсического поражения печени (по данным гистохимического и гистоэнзимологического анализа) в случае применения препарата за 60 мин до или в течение 10 мин после введения фаллоидина. А тяжелого поражения печени (и смерти) удавалось избежать при применении силимарина в пределах 24 ч с момента отравления (цит. по: Luper S., 1998).

В исследовании на собаках (приемлемая модель отравления человека грибами рода Amanita) силимарин применяли в течение 5–24 ч после отравления Amanita phalloides в дозе 85 мг/кг массы тела (LD_{50}). Ни одно животное, получившее силимарин, не погибло. В контрольной же группе (отсутствие лечения) смертность составила 33%. Исследование печеночных ферментов и данные биопсии печени продемонстрировали значимый гепатопротекторный эффект силимарина (Vogel G. et al., 1984; Luper S., 1998).

Интересные сведения в отношении антитоксических свойств силимарина содержатся в обзоре S. Luper (1998). Как это ни удивительно, но силимарин в ряде исследований оказывал ингибиторный эффект в отношении системы цитохрома P450 (CYP) (I фаза детоксикации). Это может служить объяснением гепатопротекторных свойств препарата при отравлениях Amanita phalloides. Так, аманитин становится гибельным для гепатоцитов только после биоактивации системой P450. Следовательно, угнетение биоактивации аманитина может снижать его токсические эффекты. Дополнительный защитный эффект может оказывать нейтрализация силимарином свободных радикалов, генерируемых цитохромами.

Внутривенное применение силибина в виде раствора гемисукцината натрия (50 мг/кг массы тела) мышам, инфицированным сублетальными дозами вируса FV3 (frog virus 3) уменьшало гистологические изменения в ядрах гепатоцитов; у животных, инфицированных летальными дозами вируса, отмечали увеличение времени выживания (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002).

Интрагастральное применение силимарина у крыс подавляло накопление коллагена при раннем и выраженном билиарном фиброзе, индуцированном полной окклюзией желчного протока амидотризоатом натрия (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002).

После интраперитонеального введения силимарина крысам наблюдали повышение редокс-статуса и запасов общего глутатиона в печени, кишечнике и желудке (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002).

В ряде исследований установлено регуляторное влияние силимарина на проницаемость клеточной и митохондриальной мембраны и его мембраностабилизирующий эффект в ответ на повреждающее действие ксенобиотиков. Препарат препятствует проникновению в гепатоциты токсинов путем блокирования их мест связывания и ингибирования транспортных протеинов в мембране (Pradhan S.C., Girish C., 2006).

Противовоспалительная и антиаллергическая активность

В монографии ВОЗ (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002) представлены результаты экспериментальных исследований, согласно которым силибин в определенных условиях оказывает ингибиторный эффект на высвобождение гистамина из базофильных гранулоцитов. Также показано, что силибин в определенной концентрации способен ингибировать синтез лейкотриена B4 (leukotriene B4/LTB4) в изолированных клетках Купфера крысы. Силимарин, силибин, силидианин и силикристин угнетают активность липоксигеназы и простагландинсинтазы *in vitro*. В исследованиях *in vitro* на человеческих полиморфноядерных лейкоцитах показано, что одним из механизмов реализации противовоспалительного действия силибина является подавление образования перекиси водорода.

Ядерный фактор «каппа-би» (nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells/NF-κB) — ключевой регулятор воспаления и иммунных реакций. Установлено, что силимарин обладает способностью в определенных условиях подавлять ДНК-связывающую активность NF-κB и экспрессию специфических генов. Вместе с тем показано, что силимарин не влияет на активацию NF-κB фактором некроза опухоли-α (tumour necrosis factor-α/TNF-α) (Pradhan S.C., Girish C., 2006).

В исследованиях *in vivo* на мышах также выявлено, что парентеральное введение силимарина в низких дозах вызывало супрессию Т-лимфоцитов, в высоких дозах — стимуляцию воспалительного процесса. Последнее, по мнению авторов, в будущем может найти терапевтическое применение при лечении бактериальных инфекций (Pradhan S.C., Girish C., 2006).

Согласно данным, обобщенным в обзорных работах S. Luper (1998) и S.C. Pradhan, C. Girish (2006), силимарин оказывает выраженное противовоспалительное действие в ткани печени, которое реализуется посредством различных механизмов, включающих: стабилизацию мастоцитов (тучных клеток)], торможение миграции нейтрофильных гранулоцитов, угнетение активности клеток Купфера, выраженное подавление образования лейкотриенов (в частности лейкотриена B4) и простагландинов.

Выраженный ингибиторный эффект в отношении 5-липоксигеназного пути образования лейкотриенов, которые являются одними из наиболее мощных повреждающих соединений в организме человека, рассматривают как одно из основных фармакологических свойств силимарина (Pradhan S.C., Girish C., 2006).

Ряд иммуномодулирующих эффектов силимарина был продемонстрирован и в клинических исследованиях у пациентов с хронической алкогольной болезнью печени (включая цирроз) и сопутствующими иммунологическими нарушениями. Эти эффекты (усиление лектин-индуцированной пролиферативной активности лимфоцитов, нормализация содержания Т-лимфоцитов (исходно сниженного) и CD8+ (исходно повышенного), снижение содержания OKT8+, подавление цитотоксичности лимфоцитов) авторы рассматривают в качестве дополнительных механизмов реализации гепатопротекторного действия препарата (Láng I. et al., 1988; Deák G. et al., 1990).

Стимуляция регенерации ткани печени

Ряд авторов в качестве одного из основных (после антиоксидантного) механизмов действия силимарина предлагают рассматривать его способность стимулировать регенерационные процессы в печени, поскольку репарация поврежденных гепатоцитов и восстановление нормальной функции печени имеют важное терапевтическое значение (Luper S., 1998; Pradhan S.C., Girish C., 2006). В его основе лежит вышеописанная способность препарата стимулировать синтез рибосом, протеина и ДНК в пораженной печени. Примечательно, что в экспериментальных исследованиях силимарин стимулировал синтез протеина только в пораженной печени (частичная гепатэктомия). Более того, в малигнизированной ткани печени стимуляции синтеза протеина, рибосом и ДНК при применении силимарина не наблюдали (Luper S., 1998).

Антифибротические эффекты

Также в качестве отдельного механизма действия силимарина S. Luper (1998) и S.C. Pradhan, C. Girish (2006) рассматривают его антифибротические эффекты. Авторы отмечают, что следствием фиброза печени может быть ремоделирование архитектуры печени с развитием печеночной недостаточности, портальной гипертензии и печеночной энцефалопатии. Эти процессы характеризуются сложным взаимодействием множества клеток и медиаторов. В начальной фазе отмечается пролиферация паренхиматозных клеток печени. Центральным событием в фиброгенезе считают трансформацию звездчатых клеток печени в миофибробласты, которые считают ответственными за отложение коллагеновых волокон в печени. Силимарин ингибирует NF-κB, протеинкиназы и другие киназы, вовлеченные в процессы сигнальной трансдукции, тормозит активацию звездчатых клеток печени, а также может взаимодействовать с межклеточными сигнальными путями (Pradhan S.C., Girish C., 2006).

В экспериментальных исследованиях установлена способность силибина снижать пролиферацию звездчатых клеток печени (на ≈75%) и трансформацию звездчатых клеток печени в миофибробласты, а также замедлять или подвергать обратному развитию фиброз печени (Luper S., 1998).

Заключение и перспективы

Таким образом, на сегодняшний день достаточно изученными являются такие интегральные эффекты силимарина, как антиоксидантный, антигепатотоксический, противовоспалительный и антиаллергический, стимуляция регенерации ткани печени и антифибротический. Эти эффекты удовлетворительно объясняют гепатопротекторное действие силимарина, которое находит широкое применение в клинической практике — препарат принимают до 30–40% пациентов с болезнями печени (цит. по: Schrieber S.J. et al., 2008). Обзор

доказательств в отношении эффективности и безопасности клинического применения силимарина при различной патологии печени будет представлен в следующей части нашей работы.

Вместе с тем, как уже отмечено выше, в последние годы интерес к силимарину не только не снизился, но значительно возрос благодаря выявлению новых эффектов и свойств препарата и тестированию перспективных областей их терапевтического применения. Перечень этих новых эффектов и свойств достаточно внушительный. Это взаимодействие с рецепторами стероидных гормонов, модуляция транспортеров лекарственных средств, регуляция апоптоза и процесса воспаления, нейропротекторная и нейротропная активность, гипохолестеринемическое действие, противораковые, противодиабетические и кардиопротекторные и многие другие свойства (Skottova N. et al., 1998; Kren V., Walterová D., 2005; Tamayo C., Diamond S., 2007).

В настоящее время активно проводятся клинические испытания силимарина у пациентов с различной онкологической патологией (в качестве противоопухолевого средства и адъювантной терапии), ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом, гиперхолестеринемией (Tamayo C., Diamond S., 2007), бронхиальной астмой (Antioxidant Enzyme Induction as a New Approach to Therapy in Patients With Asthma; http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01049178).

По нашему мнению, эти новые эффекты и области применения силимарина также заслуживают отдельного подробного изложения и могут стать предметом будущих публикаций.

Литература

Казимирко В.К., Мальцев В.И., Бутылин В.Ю., Горобец Н.И. (2004) Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия. МОРИОН, Киев, 160 с.

Сокольский И. (2006) Что есть что в мире библейских растений. Наука и жизнь, 5 (http://www.nkj.ru/archive/articles/5723/).

Deák G., Müzes G., Láng I. et al. (1990) Immunomodulator effect of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases. Orv. Hetil., 131(24): 1291–1292, 1295–1296.

Desplaces A., Choppin J., Vogel G., Trost W. (1975) The effects of silymarin on experimental phalloidine poisoning. Arzneimittelforschung, 25(1): 89–96.

Greenlee H., Abascal K., Yarnell E., Ladas E. (2007) Clinical applications of Silybum marianum in oncology. Integr. Cancer Ther., 6(2): 158–165.

Kren V., Walterová D. (2005) Silybin and silymarin — new effects and applications. Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub., 149(1): 29–41 (http://publib.upol.cz/~obd/fulltext/Biomed/2005/1/29.pdf).

Láng I., Deák G., Nékám K. et al. (1988) Hepatoprotective and immunomodulatory effects of antioxidant therapy. Acta Med. Hung., 45(3–4): 287–295.

Luper S. (1998) A review of plants used in the treatment of liver disease: part 1. Altern. Med. Rev., 3(6): 410–421 (http://www.thorne.com/altmedrev/.fulltext/3/6/410.pdf).

Müzes G., Deák G., Láng I. et al. (1990) Effect of silimarin (Legalon) therapy on the antioxidant defense mechanism and lipid peroxidation in alcoholic liver disease (double blind protocol). Orv. Hetil., 131(16): 863–866.

Pár A., Róth E., Rumi G. Jr. et al. (2000) Oxidative stress and antioxidant defense in alcoholic liver disease and chronic hepatitis C. Orv. Hetil., 141(30): 1655–1659.

Post-White J., Ladas E.J., Kelly K.M. (2007) Advances in the use of milk thistle (Silybum marianum). Integr. Cancer Ther., 6(2): 104–109.

Pradhan S.C., Girish C. (2006) Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. Indian J. Med. Res., 124(5): 491–504 (http://www.icmr.nic.in/ijmr/2006/november/1103.pdf).

Schrieber S.J., Wen Z., Vourvahis M. et al. (2008) The pharmacokinetics of silymarin is altered in patients with hepatitis C virus and nonalcoholic Fatty liver disease and correlates with plasma caspase-3/7 activity. Drug Metab. Dispos., 36(9): 1909–1916.

Skottová N., Krecman V. (1998) Silymarin as a potential hypocholesterolaemic drug. Physiol. Res., 47(1): 1–7.

Tamayo C., Diamond S. (2007) Review of clinical trials evaluating safety and efficacy of milk thistle (Silybum marianum [L.] Gaertn.). Integr. Cancer Ther., 6(2): 146–157.

Vogel G., Tuchweber B., Trost W., Mengs U. (1984) Protection by silibinin against Amanita phalloides intoxication in beagles. Toxicol. Appl. Pharmacol., 73(3): 355–362.

Wellington K., Jarvis B. (2001) Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. BioDrugs, 15(7): 465–489.

WHO monographs on selected medicinal plants (2002) Fructus Silybi Mariae. Volume 2. World Health Organization, Geneva, p. 300–316 (http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4927e/29.html; http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4927e/s4927e.pdf).

❑