

стью 25,0 мл, доводили спиртом до метки. Брали 1,0 мл полученного извлечения, помещали в мерную колбу, вместимостью 50,0 мл 96% спирта этилового. Измеряли оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 289 нм, в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали 96% спирт этиловый.

Содержание суммы флаволигнанов в сырье плодов расторопши пятнистой (X) в процентах вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A \cdot V_{k1} \cdot V_{k2} \cdot 100}{444 \cdot m \cdot V_p \cdot 100},$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора;

444 – удельный показатель поглощения силимарина, полученный экспериментально;

V_{k1} – объем первой мерной колбы;

V_{k2} – объем второй мерной колбы;

V_p – объем пипетки;

m – масса сырья в граммах.

Содержание флаволигнанов в плодах расторопши пятнистой согласно требованиям Европейской и Украинской фармакопей не менее 2,7%.

Нами установлено содержание суммы флаволигнанов в исследуемом сырье плодов расторопши пятнистой 3,4%.

Метрологические характеристики методики количественного определения суммы флаволигнанов следующие: $f=5$, $x=3,43$, $S_x=0,293$, $P=95\%$, $t_{(p,f)}=2,57$, $\Delta x=0,310$, $E=9,04\%$. Результаты статистической обработки полученных данных свидетельствуют о том, что средние ошибки единичных определений с доверительной вероятностью 95% составляет 9,04%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С использованием прямой спектрофотометрии (аналитическая длина волны 289 нм) разработана методика количественного определения суммы флаволигнанов в сырье плодов расторопши пятнистой.

Оптимальными условиями экстракции флаволигнанов является кипячение с обратным холодильником в течение 60 мин. В качестве экстрагента оптимально применение 96% спирта этилового. Наибольшее содержание действующих веществ достигается при степени измельчения сырья 0,50 - 0,75 мм. В разработанной методике анализа предложено использовать удельный показатель поглощения силимарина.

SUMMARY

S.V. Tsaprylava, R.A. Rodionova SPECTROPHOTOMETRY DETERMINATION OF THE ACTIVE COMPONENTS OF MILK THISTLE'S FRUITS

In the article the results of the research of Milk Thistle's fruits flavolygnans by the spectrophotometry method are given. The content the flavolygnans in fruits are 3,4 per cent. Milk Thistle's fruits can be use to prepare of crude drug.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куркин В.А. Количественное определение силибина и суммы флаволигнанов в плодах *Silybum marianum* // Растительные ресурсы, 1996. Вып.3. С.80-86.
2. Авдеева Е.В. Получение галеновых препаратов из плодов расторопши пятнистой // Журнал Фармация. – 2006. - № 4. - С. 43-45.
3. Куркин В. А. Расторопша пятнистая – источник лекарственных средств (обзор) // Химико-фармацевтический журнал, 2003.– Т. 37, №4. – 27-41.
4. Сокольская Т.А. Комплексная переработка плодов расторопши пятнистой и создание на ее основе препарата «Силимар» // Химико-фармацевтический журнал. – 2000. – Т. 34, № 9. - С. 27-30.
5. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Т.1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. Г.В. Годовальникова. – Минск: Минский государственный ПТК полиграфии, 2006 – 50 - 54 с.

Поступила 29.09.2008 г

С.В. Цаприлова, Р.А. Родионова

РАСТОРОПША ПЯТНИСТАЯ: ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ, СТАНДАРТИЗАЦИЯ, ПРИМЕНЕНИЕ

Витебский государственный
медицинский университет

Расторопша пятнистая в качестве лекарственного растения используется с давних времен и применяется в традиционной медицине для лечения заболеваний печени и нормализации пищеварения, для стимуляции лактации, при воспалениях верхних дыхательных путей и легких. Основным ин- терес представляет гепатопротекторная

активность расторопши пятнистой. Доминирующими компонентами являются силибин, силидианин, силикристин, сумма которых получила название силимарин.

ВВЕДЕНИЕ

Расторопша пятнистая (народные названия: девясил черный, комочник, молочный чертополох, Марьино остропестро, Марьин чертополох, Марьины колючки, осот белый, остропестер, растопша, расторопша, татарин) [1-3]. Семейство астровые (сложноцветные) - Asteraceae Dumort (Compositae Giseke).

Родина растения – Средиземноморье. Расторопша пятнистая встречается в центральных и южных районах европейской части России в Украине, в Западной Сибири, на Кавказе, в Средней Азии, Северной Америке, Африке, Южной части Австралии.

В Беларуси распространена редко, но возможно культивирование.

Плоды расторопши пятнистой применяются в народной медицине уже около тысячи лет (первое упоминание в литературе отмечено в 1089г.) [5]. Плоды остропестро были включены в Российскую фармакопею III издания (1880г.).

Значительный вклад в изучение расторопши пятнистой внесли немецкие ученые, выделившие флавонолигнаны в качестве биологически активных соединений в 60 годах прошлого столетия. Изучением расторопши пятнистой и разработкой лекарственных средств на ее основе занимались в Германии, Болгарии, Чехии, СССР и других странах [6-8].

Расторопша пятнистая растет на пустырях, по сорным местам, вдоль дорог, на сухих местах, иногда разводится в садах и огородах как декоративное и лекарственное растение. Расторопша пятнистая широко культивируется в России (Самарская, Ульяновская и Пензенская области) и в Украине [3,9].

Это однолетнее (в условиях культивирования) или двулетнее (в природе) колючее растение высотой 1,5 -2 м. Стебель прямостоячий, массивный, изборозженный, голый, или опушенный ворсинками, неразветвленный или малоразветвленный. Листья крупные с желтоватыми колючками по краю листа и по жилкам снизу, пластинка листа зеленая с белыми пятнами, блестящая. Прикорневые листья крупные, сильно морщинистые, перистые, голые на черешках, стеблевые листья очередные, сидячие. Цветы собраны в крупные (до 4-х см в диаметре) соцветия-корзинки, расположенные поодиночке на разветвлениях стебля, листья

обёртки корзиночек расположены в несколько кругов, с шипами по краям, и с одним более крупным шипом наверху (до 5см). Ложе соцветия мясистое, покрыто волосками. Цветки все трубчатые, обоополье, пурпурно-красного цвета. Плод - семянка чёрная с серыми точками и хохолком из волосков на конце, длиной 15-20мм., блестящая.

Цветет с июля до поздней осени, плоды созревают неравномерно в августе-сентябре [3]. Сбор плодов производят в конце августа - сентябре, в период засыхания обертки 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.

В качестве сырья используют собранные осенью вполне зрелые и высушенные плоды однолетнего культивируемого травянистого растения расторопши пятнистой [10]. Плоды – семянки яйцевидной формы, слегка сплюснутые с боков, длиной от 5 до 8 мм, шириной от 2 до 4 мм, толщиной от 1 до 3 мм. Верхушка косо усеченная с выступающим тупым толстым остатком столбика или без него. Основание семянки тупое, плодовой рубчик щелевидный или округлый, слегка смещенный в бок. Поверхность гладкая, иногда продольно морщинистая, блестящая или матовая. Цвет – от черного до светло-коричневого, иногда с сиреневым оттенком, часто плоды пятнистые, валик более светлый. Запах отсутствует. Вкус слегка горьковатый [11].

При рассмотрении под микроскопом 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 склерид вытянутой формы с утолщенными стенками. Семена без эндосперма.

Порошок расторопши пятнистой содержит фрагменты эпикарпа, состоящие из окрашенных клеток, группы паренхиматозных клеток пигментного слоя, содержит окрашенные части; большую группу склерид с ярко-желтыми утолщенными стенками и узкой плоскостью; мелкоклеточные фрагменты паренхимы с перфорированными стенками, тон-

костенные паренхиматозные клетки, содержащие масло, круглые и вытянутые кристаллы оксалата кальция [11,12].

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ

В плодах расторопши пятнистой содержатся флаволигнаны, флавоноиды, жирное масло, эфирные масла, стеролы, органические кислоты, горечи, смолы, слизи, сахара, амины, сапонины и другие вещества.

Плоды расторопши содержат уникальную группу биологически активных соединений – флаволигнаны. Это флавоноиды, содержащие в своем составе фенилпропаноидный фрагмент (-C₆-C₃-), составляющие немногочисленную новую группу природных соединений, что дает основание относить флаволигнаны к фенилпропаноидам. Флаволигнаны найдены в шести семействах, причем большая их часть (12 соединений) выделена из плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum* (L.) Gaertn). Флавоноидная часть соединений этой группы представлена флавононами (эриодиктол), флавононо-лами (таксифолин), флавонами (лютеолин, скутелляреин, изоскутелляреин, трицетин, трицин) и флавонолами (гербацетин) [13-18]. Первый представитель флаволиг-

нанов силибин был выделен рядом авторов из плодов расторопши пятнистой, но в силу необычности химической структуры на изучение его химического строения потребовалось более 20 лет. Решающий вклад в решение этой проблемы внесли немецкие ученые, доказавшие химическую структуру силибина с помощью ¹H- и ¹³C- ЯМР, УФ-, ИК-спектроскопии, масс-спектро-метрии в сочетании с химическими методами исследования.

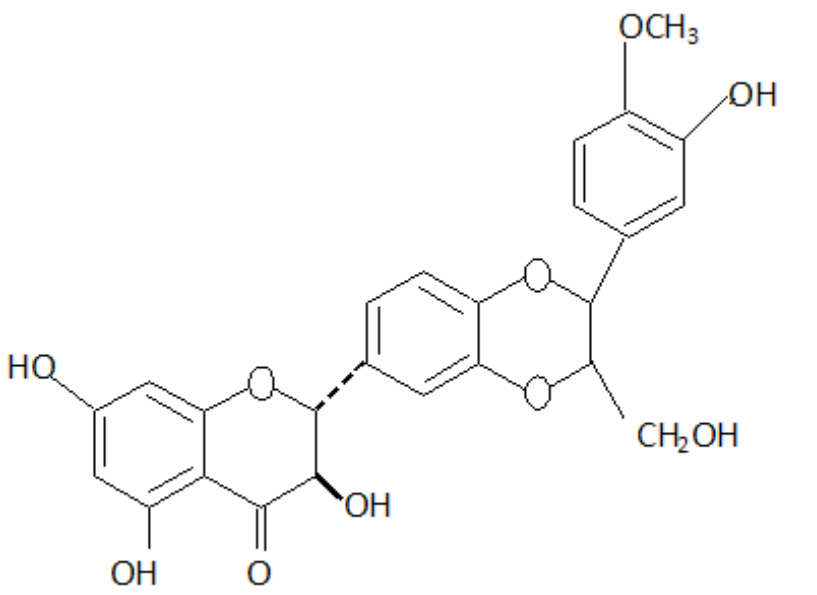
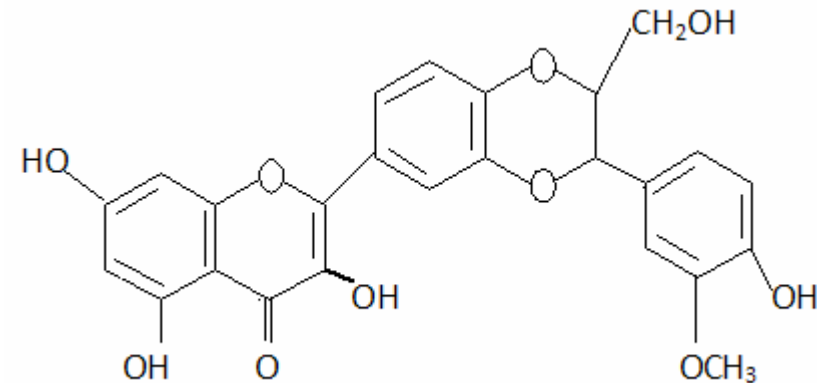
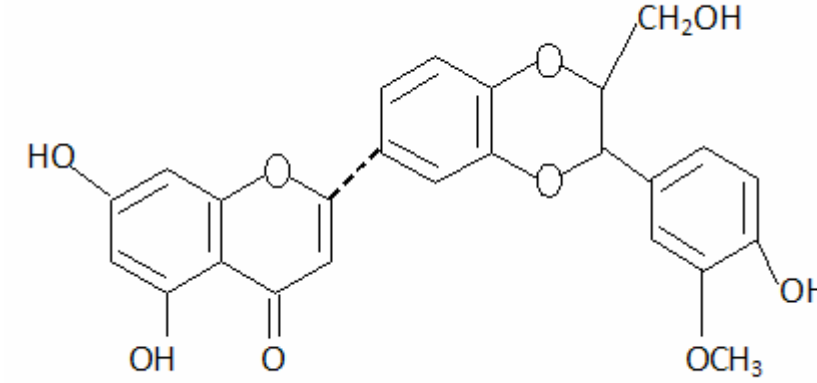
Флаволигнаны наряду с жирным маслом является основной группой биологически активных соединений. Их содержание в плодах расторопши пятнистой по разным данным может составлять от 1,5 до 4%, в зависимости от разновидности и места произрастания. Флаволигнаны расторопши пятнистой представлены следующими соединениями: силибин, изо-силибин, 2,3-дегидросилибин, силандрин, силикристин, силидианин, силимонин, 2,3-дегидросиликристин, изосиликристин, силигермин.

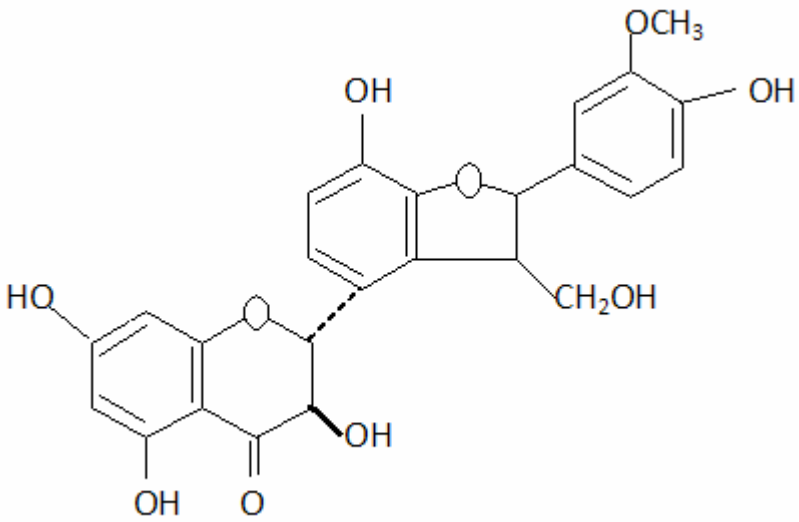
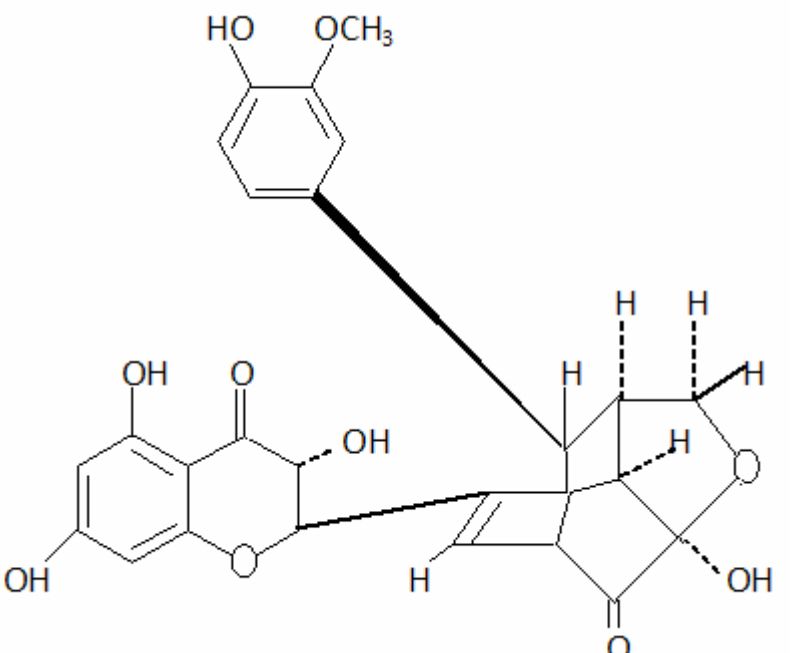
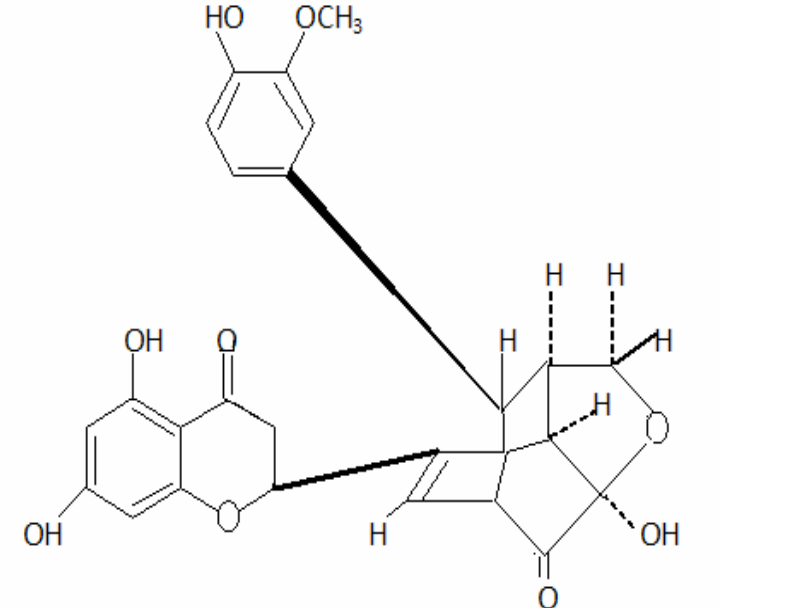
Доминирующими компонентами являются силибин, силидианин, силикристин, сумма которых получила название силимарин.

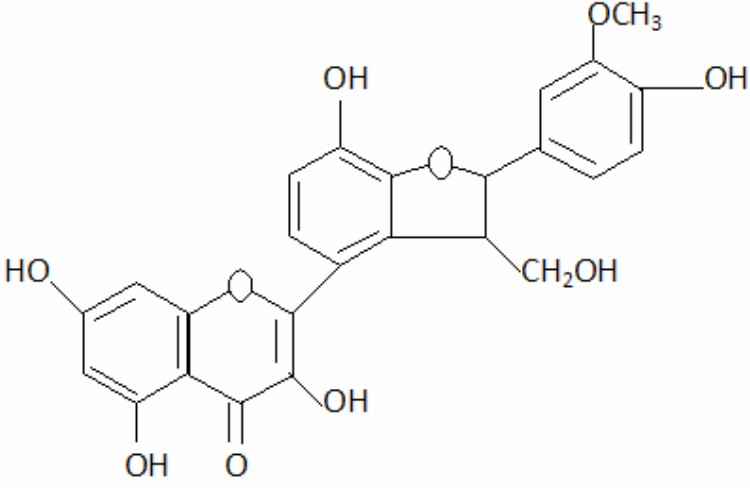
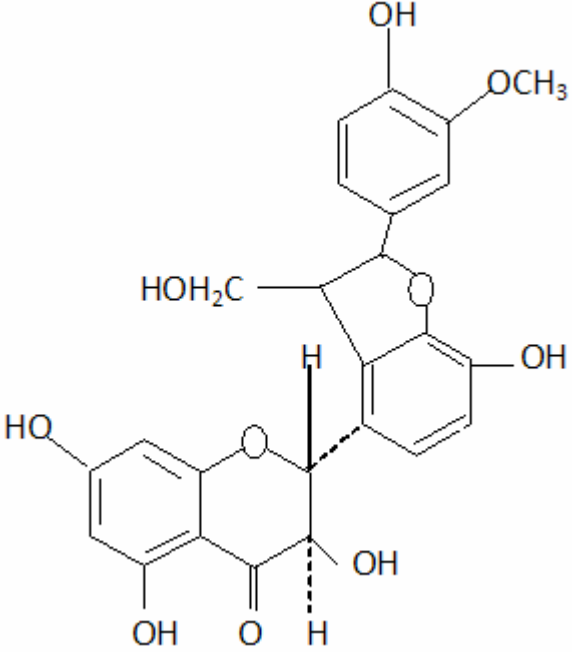
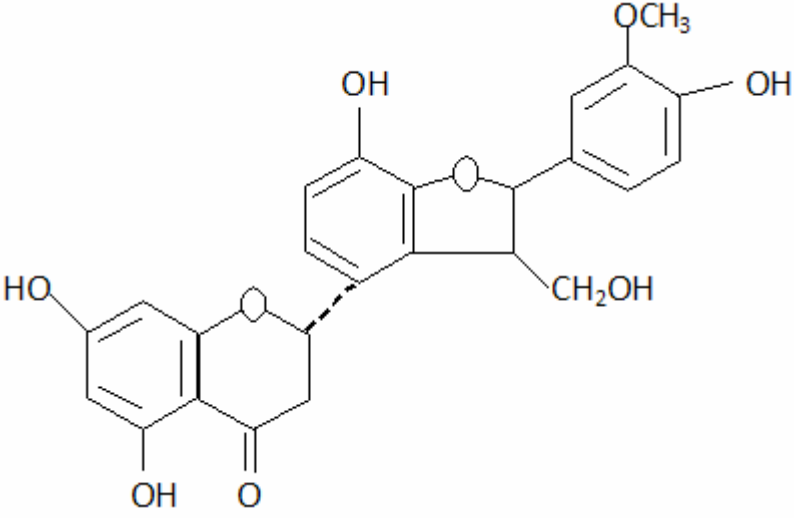
Химические структуры флаволигнанов расторопши пятнистой приведены в таблице 1 [13-19].

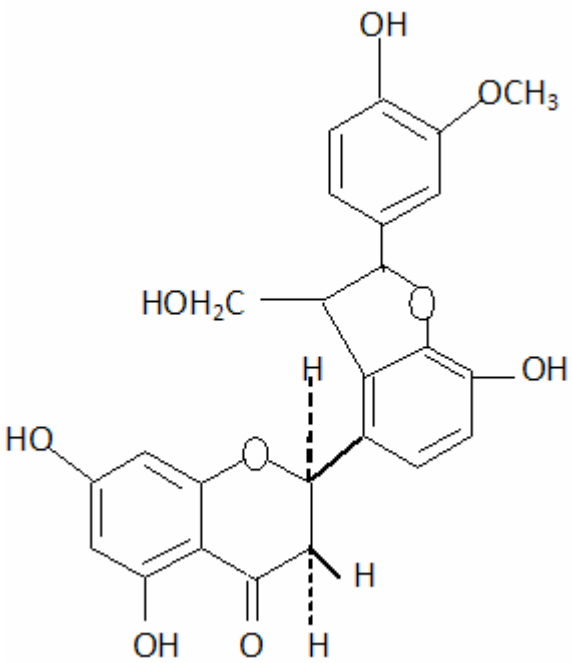
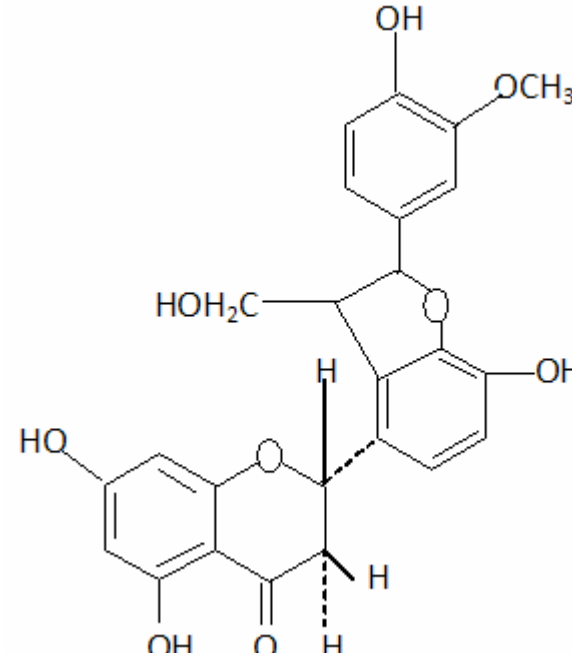
Таблица 1. Флаволигнаны расторопши пятнистой

№	Название	Структурная формула	Физико-химические константы
1	Силибин		<p>C₂₅H₂₂O₁₀ Т пл. 164-168°С [α]_D+10,8° (ацетон)</p>

<p>2</p>	<p><i>Изосилибин</i></p>		<p>$C_{25}H_{22}O_{10}$ Т пл. 239-241°C $[\alpha]_D^{+16,9^\circ}$ (ацетон)</p>
<p>3</p>	<p><i>2,3-дегидросилибин</i></p>		<p>$C_{25}H_{20}O_{10}$ Т пл. 254-255°C</p>
<p>4</p>	<p><i>Силандрин</i></p>		<p>$C_{25}H_{22}O_9$ Т пл. 234-236°C $[\alpha]_D - 42,7^\circ$</p>

5	<i>Сили-крис-тин</i>		<p>C₂₅H₂₂O₁₀ (M+482) T пл. 174 - 177оС [α]D+ 80,5о (пиридин) λmax289,325 (пл)нм</p>
6	<i>Силиди-анин</i>		<p>C₂₅H₂₂O₁₀ T пл.189-191оС [α]D+218о (этанол)</p>
7	<i>Сили-монин</i>		<p>C₂₅H₂₂O₉ T пл.258-277оС [α]D+1270</p>

<p>8</p>	<p>2,3-де- гидро- сили-кри- стин</p>		<p>C25H20O10 Т пл.275- 2770С</p>
<p>9</p>	<p>Изоси- ликри- стин</p>		<p>C25H22O10 Т пл.155- 1570С [α]D+2450С (пиридин)</p>
<p>10</p>	<p>Сили- гермин</p>		<p>C25H22O9 (выделен в виде пентааце- тата)</p>

<p>11</p>	<p><i>Неосилигермин А</i></p>		<p>C₂₅H₂₂O₉ (выделен в виде пентаацетата)</p>
<p>12</p>	<p><i>Неосилигермин В</i></p>		<p>C₂₅H₂₂O₉ (выделен в виде пентаацетата)</p>

Важным классом биологически активных соединений плодов расторопши пятнистой является жирное масло, содержание которого достигает 20-30%.

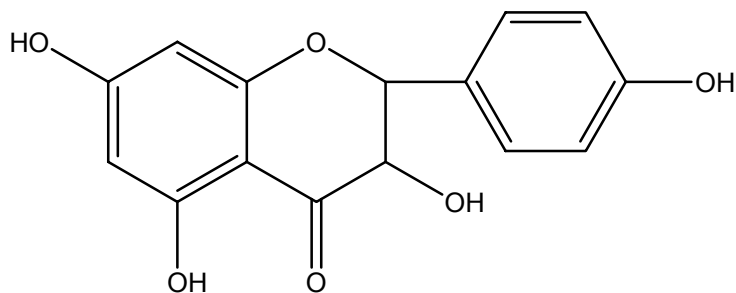
Состав жирного масла расторопши пятнистой характеризуется наличием: линолевой – 56,57%, олеиновой – 20,73%, пальмитиновой – 8,01%, стеариновой – 4,79%, арахидиновой – 2,70%, бегеновой – 2,09%, нонадециловой – 1,11%, лигноцериновой – 0,69%, миристиновой – 0,09% жирных кислот.

В состав плодов расторопши пятнистой входят флавоноиды классов флавонолы (кемпферол), дигидрофлавонолы (таксифолин) и дегидрокемпферол [16]. Сахара, входя-

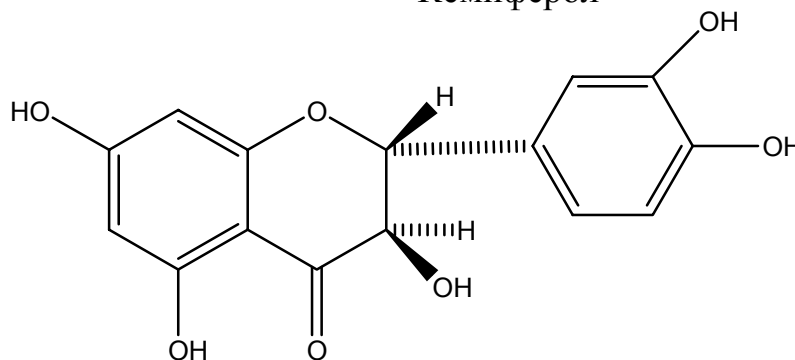
щие в состав плодов расторопши пятнистой: арабиноза, рамноза, ксилоза, глюкоза [15].

Плоды расторопши содержат золу, макроэлементы (мг/г): К-9,20; Са-16,60; Mg-4,20; Fe-0,08; микроэлементы: Mn-0,10; Cu-1,16; Zn-0,71; Cr-0,15; Al-0,02; V-0,01; Se-22,90; Ni-0,20; Sr-0,08; Pb-0,08; I-0,09; B-22,40.

В состав плодов расторопши пятнистой также входят до 0,1% эфирного масла. В листьях расторопши пятнистой содержатся флавоноиды (апигенин, лютеолин, кемпферол и их гликозиды), β-ситостерол и его гликозиды. Силимарин в листьях расторопши пятнистой не обнаружен [15].



Кемпферол



Таксифолин

Стеролы представлены холестеролом, кампестеролом и стигмастеролом

Недавно появились сообщения о шести новых гепатозащитных компонентах расторопши пятнистой, причем было показано, что более выраженную биологическую активность проявляют 3-дезоксипанариохролин, силидианин и силикристин. С учетом этого представляет интерес изучение возможности создания лекарственных средств и на основе сырья белоцветковой разновидности данного растения. Найдены и другие лигнаны, обладающие антигепатотоксической активностью – это неолигнан американин А и лигнаны лимонника китайского. Все это свидетельствует о перспективности дальнейших исследований природных лигнандов [19].

С точки зрения технологии [20-24] актуально комплексное использование плодов расторопши пятнистой, позволяющее получать жирное масло расторопши, а из отходов производства (шрота и жома плодов) – галеновые препараты, содержащие флаволигнаны [21-23].

Для получения лекарственных форм расторопши пятнистой установлены оптимальные параметры технологического процесса; измельченность сырья (рекомендовано 0,5 мм); экстрагент (наиболее эффективен 80% спирт этиловый); соотношение сырья и экстрагента (экстракт жидкий 1:1, настойка 1:5); коэффициент поглощения сырья - 1,5-1,7; температурный режим экстракции (в лабораторных условиях – 0,5 ч при температуре 70°C) [23].

Суммарный экстракт обладает более выраженной биологической активностью, чем отдельные флаволигнаны [8].

СТАНДАРТИЗАЦИЯ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ РАСТОРОПШИ ПЯТНИСТОЙ

Стандартизация и контроль качества плодов расторопши пятнистой, как и другого лекарственного растительного сырья, осуществляют в соответствии с требованиями государственных стандартов к лекарственному растительному сырью.

В немецкой фармакопее [29,30] определение подлинности плодов расторопши пятнистой осуществляют с применением хроматографии в тонком слое сорбента (силикагель) с использованием в качестве подвижной фазы системы растворителей: хлороформ – ацетон – муравьиная кислота в соотношении 9:2:1 или 75:16,5:8,5. В качестве доминирующих пятен обнаруживаются силибин ($R_f \sim 0,6$), силикристин ($R_f \sim 0,35$), таксифолин ($R_f \sim 0,4$) и в небольших количествах - силидианин ($R_f \sim 0,45$).

Для определения подлинности плодов расторопши пятнистой применяют химические реакции (цианидиновая проба), хроматографические методы анализа (тонкослойная хрома-

тография, высокоэффективная жидкостная хроматография), спектрофотометрии в УФ-области, производную спектрофотометрию [16, 25-28]. Испытания на подлинность лекарственного средства «Легалон 70» проводят без применения какого-либо стандартного вещества. Идентификацию таблеток «Силиверин 70» проводят с применением стандартного образца силимарина (наличие четырех пятен) или силибина (наличие одного пятна). Для идентификации лекарственного средства «Карсил» предусмотрены лишь качественные реакции (цианидиновая проба, реакция с раствором). Подлинность сырья расторопши пятнистой устанавливают по максимуму светопоглощения этанольного раствора экстракта ($\lambda_{\max}=289$ нм) и хроматографированию в тонком слое сорбента. Испытания на подлинность сухого очищенного экстракта силимара и таблеток силимара проводят с помощью качественных реакций (цианидиновая проба) и спектра поглощения в ультрафиолетовой области от 240 до 360 нм ($\lambda_{\max}=288$ нм) [17,18].

Группой ученых Самарского медицинского университета для подтверждения подлинности плодов расторопши и экстракта расторопши жидкого предложен ТСХ-анализ, при следующих условиях: неподвижная фаза - силуфол УФ 254 или сорбфил ПТСХ-П-А-УФ, подвижная фаза – система растворителей: углерод четыреххлористый – ацетонитрил в соотношении 6:4. Детекцию предложено проводить с использованием свежеприготовленного раствора диазобензолсульфокислоты в насыщенном растворе карбоната натрия с последующим нагревом хроматографических пластинок при 110°C в течение 5 минут в сушильном шкафу. При этом доминирующие флаволигнаны – силибин, силидианин, силикристин проявляются в виде хорошо заметных желто-оранжевых пятен. При облучении хроматограммы УФ-светом (254 нм) доминирующие пятна флуоресцируют ярким фиолетовым светом с величиной R_f для силибина, силидианина, силикристина 0,8 (на уровне пятна ГСО силибина), 0,7 и 0,6 соответственно [14,31,32].

Для определения подлинности плодов расторопши пятнистой возможно применение производной спектрофотометрии суммы флаволигнанов в УФ-области (λ от 240 до 320 нм) [17]. Для количественного определения суммы флаволигнанов была предложена спектрофотометрия окрашенных комплексов в присутствии динитрофенилгидразина (λ_{\max} 395). Эта же реакция положена в основу методик определения суммы флаволигнанов в лекарственных средствах «Легалон 70», «Карсил», «Силиверин» [17].

Разработаны методики хроматоспектрофотометрического определения компонентов плодов расторопши пятнистой с использованием ТСХ для их разделения (система растворителей: хлороформ – ацетон – муравьиная кислота в соотношении 9:2:1).

Описаны методики спектрофотометрического определения флаволигнанов при добавлении хлорида алюминия (λ_{\max} 313-315 нм), калия перманганата (λ_{\max} 530 нм) и прямой спектрофотометрии в УФ-области (λ_{\max} 288-289 нм) [26].

Перспективным надежным и экспрессным методом для качественного и количественного определения флаволигнанов в сырье и в лекарственных средствах является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) [33-35].

Предложены методики для качественного и количественного определения компонентов плодов расторопши пятнистой с использованием обращено-фазового сорбента и подвижной фазы метанол – вода с добавлением уксусной кислоты [33,34]. Для количественного определения биологически активных веществ в таблетках «Легалон 70» была предложена методика хроматографического определения в тонком слое. В качестве неподвижной фазы Сферисорб S5 ODS-2, в качестве подвижной фазы – система растворителей: 0,05 М фосфорная кислота – метанол – тетрагидрофуран в соотношении 75:18:7, в качестве стандарта используется не индивидуальное стандартное вещество, а сухой стандартный экстракт из плодов расторопши пятнистой [17].

Изучение компонентного состава плодов расторопши пятнистой проводили также методом обращено – фазовой ВЭЖХ на хроматографе «Милихром-4»; колонка 2x64 мм, стационарная фаза Сепарон С-18 в изократическом режиме, подвижная фаза – смесь ацетонитрила и воды в соотношении 3:7 с добавлением 1% ледяной уксусной кислоты. В результате было определено содержание флаволигнанов: силибина – 0,64%, силидианина 0,38%, силикристина – 1,24% [14].

В Европейской и Американской Фармакопеех приведены методики обращено - фазовой ВЭЖХ с использованием градиентного режима. В качестве неподвижной фазы предложен октадецилсиликагель, в качестве подвижной фазы смесь метанола воды и фосфорной кислоты в различных соотношениях, детекция спектрофотометрическая (λ_{\max} = 288 нм), определение проводится с использованием стандартных индивидуальных веществ [36].

Для количественного определения флаволигнанов расторопши пятнистой наряду с ВЭЖХ предлагается использовать капиллярный электрофорез. Полученные результаты методом ВЭЖХ и капиллярного электрофореза сопоставимы. Капиллярный электрофорез позволяет получить более полное разделение и быстрый результат [8].

ПРИМЕНЕНИЕ В ФАРМАКОТЕРАПИИ

Плоды расторопши пятнистой нашли широкое применение как гепатопротекторные, антиоксидантные и холеретические лекарственные средства [41-45].

Однако, основной интерес представляет гепатопротективная активность расторопши пятнистой при лечении и профилактике заболеваний и повреждений печени.

На основе плодов расторопши пятнистой разработана целая серия лекарственных средств: карсил, легалон, силибор, силимар и др. [37-39]. Выпускается большое количество биологически активных добавок [40].

Эффективность лекарственных средств на их основе базируется на нескольких механизмах действия. Силибин стимулирует активность полимеразы (РНК) в клеточном ядре и через систему РНК в клетках печени стимулирует рибосомальный синтез протеина. Это в свою очередь стимулирует восстановительную способность печени и образование гепатоцитов. Флаволигнаны оказывают стабилизирующее действие на мембраны печеночных клеток, предотвращают проникновение гепатотоксинов во внутреннюю часть клетки, затрудняя выход растворенных составных частей клеток.

Антиперекисные свойства биологически активных веществ расторопши пятнистой обуславливают противодействие процессам повреждения в мембранах клеток или метаболическим процессам, обусловленным радикалами [46].

Ценным свойством силимарина является способность нейтрализовать действие токсинов гриба бледной поганки: фаллоидина и ω -аманитина [5,52].

Кроме гепатопротекторной и антиоксидантной активности, плоды расторопши обладают противовоспалительным, противомозновым, антисклеротическим, противоопухолевым действием, ингибируют перекисное окисление липидов, стимулируют биосинтез белка, ускоряют регенерацию клеток печени [53-57].

Плоды расторопши пятнистой обладают противораковой активностью при гиперплазии эпидермиса, карциноме простаты [56-58].

Описано увеличение антиоксидантной защиты поджелудочной железы при применении силимарина в аллоксан - индуцированном диабете у крыс [49]. Также изучалось влияние силибинина и его эстрогенный эффект на метафиз бедра крыс с удаленными яичниками [60].

Следует отметить, что биологическая активность лекарственных средств на основе плодов расторопши пятнистой обусловлена флаволигнанами. По аналогии с другими природными лигноидами данные средства могут обладать иммуномодулирующими свойствами [18,32].

В литературе приведены данные о иммуномодулирующих свойствах гепатопротекторов растительного происхождения на основе расторопши пятнистой при комбинированном применении с преднизолоном на модели токсического гепатита [61].

При изучении нейротропных свойств некоторых лекарственных средств, содержащих фенилпропаноиды, у экстракта из плодов расторопши пятнистой выявлено седативное действие [62].

Возможно применение лекарственных средств расторопши пятнистой в педиатрической практике [63].

Литературные данные свидетельствуют о том, что масло расторопши можно применять как самостоятельное ранозаживляющее, регенерирующее лекарственное средство, а также как субстанцию или растворитель (экстрагент) для производства противовоспалительных, ранозаживляющих, противоязвенных средств [14,24].

SUMMARY

S.V. Tsaprylava, R.A. Rodionova
MILK THISTLE: CONSTITUENTS,
STANDARDIZATION, MEDICINAL USE

Traditionally, milk thistle fruits have been used for disorders of the liver, spleen and gall bladder such as jaundice and gall bladder colic. Milk thistle has also been used for nursing mothers for stimulating milk production, as a bitter tonic, for haemorrhoids, for dyspeptic complaints and as a demulcent in catarrh and pleurisy. It is stated to possess hepatoprotective, antioxidant and choleric properties.

Current interest is focused on the hepatoprotective activity of milk thistle and its use in the prophylaxis and treatment of liver damage and disease.

The chemistry of milk thistle is well-documented and there is good evidence that silymarin and its components, particularly

silibinin, are responsible for the pharmacological effects.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блинова, К.Ф. Ботанико - фармакогностический словарь/ К.Ф. Блинова, под. ред. Г.П. Яковлева. - Москва: Высшая школа, 1990.
2. Муравьева, Д.А. Фармакогнозия./ Д.А. Муравьева. - Москва: Медицина, 1991.
3. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейство Asteraceae (Compositae)/ Л.М. Беленовская [и др.]. - Санкт-Петербург: Наука, 1993.
4. Тибетская медицина: традиции, перспективы, интеграция./ Улан-Удэ 1997. С.45-46.
5. Vogel, G. In: New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical activity// Springer Verlag. Berlin – Heidelberg – New York. – 1977. – Pp. 249-265.
6. Куркин, В.А. Флаволигнаны и другие природные лигнаны. Проблемы структурного анализа/ В.А. Куркин, Г.Г. Запесочная // Химия природных соединений. – 1987. - № 1. С. 11-34.
7. Куркин, В.А., Автореферат диссертации доктора фармацевтических наук, Москва - 1991.
8. Kvasnica, F. Analysis of the active components of silymarin/ F Kvasnica [et al]. // *Jornal of Chromatography A*, 990. - 2003. – Pp. 239-245.
9. Беликов, В.В. Оценка содержания флавононол-производных в плодах *Silybum marianum* (L.) Gaertn/ В.В. Беликов // Растительные ресурсы. - 1985. - т. 21, № 3. – С. 350-358.
10. Кшникаткина, А.Н. Расторопша пятнистая/ А.Н. Кшникаткина, В.А. Гущина, Н.Д. Агапкин// Пчеловодство.- 2003. - № 19.
11. Практикум по фармакогнозии: Учеб. Пособие для студ. Вузов/ В.Н. Ковалев [и др.]; под общ. ред. В.Н. Ковалева. - Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы: МТК - Книга. - 2004.- 512 с.
12. Milk – Thistle Fruit/ *European Pharmacopeia* 4.6. 01/2004. – P. 1860.
13. Куркин, В.А. Фенилпропаноиды – перспективные природные биологически активные соединения / В.А. Куркин // Самара: СамГМУ, 1996.
14. Куркин, В.А. Расторопша пятнистая – источник лекарственных средств (обзор)/ В.А. Куркин // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. - Том 37, № 4. – С. 27-41.
15. Herbal Medicines/ London: Pharmaceutical Press. Electronic version, 2005.
16. Сокольская, Т.А. Комплексная переработка плодов расторопши пятнистой и создание на ее основе препарата «Силимар»/ Т.А. Сокольская // Химико-фармацевтический журнал. - 2000. - Том 34, №9. – С. 27-30.
17. Куркин, В.А. Фенилпропаноиды как биологически активные соединения и Стандартные образцы лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов/ В.А. Куркин [и др.] // II Всероссийский съезд фармацевтических работников: Материалы съезда. – Сочи, 2005. – С. 93-95.
18. Куркин, В.А. Фенилпропаноиды лекарственных растений (монография)/ В.А. Куркин [и др.] // Самара: ООО «Офорт», 2005.– 120 с.
19. Куркин, В.А., Запесочная Г.Г. Флаволигнаны и другие природные лигнаны. Проблемы структурного анализа/ В.А. Куркин, Г.Г. Запесочная // Химия природных соединений. - 1987. - №1. - С. 11-34.
20. Ахтемиров, Е.В. Способ получения масла расторопши пятнистой, обладающего ранозаживляющей активностью/ Е.В. Ахтемиров // Патент РФ № 2129873, А 61 35/78 С 11В 1/10// Бюллетень № 13 от 10.07.99.
21. Куркин, В.А. Способ получения экстракта расторопши пятнистой/ В.А. Куркин [и др.] // Патент РФ № 2102999, А 61 35/78 // Бюллетень № 3 от 27.01.98.
22. Куркин, В.А. Способ получения экстракта из обезжиренных плодов расторопши пятнистой/ В.А. Куркин [и др.] // Патент РФ № 2139724, А 61 35/78// Бюллетень № 29 от 20.10.99.
23. Самылина, И.А. Перспективы создания сухих экстрактов/ И.А. Самылина [и др.] // Фармация. – 2006. – Т.54, № 2. – С. 43-46.
24. Авдеева, Е.В. Разработка технологии получения и методов стандартизации галеновых препаратов на основе плодов расторопши пятнистой (обзор)/ Е.В. Авдеева // Фармация. – 2006. - № 6 – С. 43-45.
25. Бондаренко, Л.Т. Хроматоспектрофотометрический метод количественного определения силибина в плодах *Silybum marianum*/ Л.Т. Бондаренко, А.А. Кирьянов, М.Е. Перельсон // Химико-фармацевтический журнал. – 1980. – Т. 14. - № 4. – С. 57-60.
26. Rahman, N. Kinetic spectrometric method for the determination of silymarin in pharmaceutical formulations using potassium permanganate as oxidant/ N. Rahman, N.M. Khan, S.N.H. Azmi // *Pharmazie* . - 2004. - № 59.
27. Куркин, В.А. Количественное определение силибина и суммы флаволигнанов в плодах *Silybum marianum* (L.) Gaertn/ В.А. Куркин [и др.] // Растительные ресурсы. - 1996. - Т. 32, вып. 3. - С. 80-87.
28. Куркин, В.А. Контроль качества экстракта расторопши жидкого/ В.А. Куркин [и др.] //

- Фармацевтическая наука и практика в новых социально-экономических условиях: Научные труды Всесоюзного НИИ фармации. - Москва, 1997. - Т. XXXVI, ч.2. - С. 88-95.
29. Deutsches Arzneibuch. 10 Ausgabe (DAB 10), Deutscher Apotheker Verlag, Berlin 1991.
30. Wagner, H. Plant Drug Analysis/ H. Wagner and S. Bladt // A Thin Layer Chromatography Atlas. Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York, 1995.
31. Запесочная, Г.Г. Фенилпропаноиды лекарственных растений: создание и стандартизация фитопрепаратов/ Г.Г. Запесочная, В.А. Куркин // Химия, технология, медицина: Труды Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений. – Москва, 2000. – С. 136-142.
32. Авдеева, Е.В. Автореферат диссертации доктора фармацевтических наук. Пятигорск, 2007.
33. Tittel, G. Hochleistungsflüssigchromatographie von silymarin : II. Quantitative bestimmung von silymarin aus silybum marianum durch hochleistungsflüssigchromatographie / G. Tittel and H. Wagner // Journal of Chromatography A. – 1978. - V.153(1). - P. 227-232
34. Tittel, G. Hochleistungsflüssigchromatographische trennung von silymarinen und deren bestimmung im rohextrakt von silybum marianum gaertn/ G. Tittel and H. Wagner // Journal of Chromatography A. – 1977. – V.135 (2). - P. 499-501.
35. Rickling, B. Two high-performance liquid chromatographic assays for the determination of free and total silibinin diastereomers in plasma using column switching with electrochemical detection and reversed-phase chromatography with ultraviolet detection / B. Rickling [et al] // Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications. – 1995. - V. 670. (2). P. 267 - 277.
36. The United States Pharmacopoeia (USP24 - NF19 Supplement 3), 2001.
37. Справочник VIDAL. Лекарственные препараты в России: Справочник OVPPEE – Москва: АстраФармСервис, 2005.
38. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств, РЛС – 2000, Москва, 2000.
39. Машковский, М.Д. Лекарственные средства/ М.Д. Машковский // – 15-е изд., перераб., испр. И доп. – Москва: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. – 1200 с.
40. Федеральный реестр биологически активных добавок к пище, изд. 3, Москва, 2002г
41. Dvorak, Zdenek. Primary cultures of human hepatocytes as a tool in cytotoxicity studies: cell protection against model toxins by flavonolignans obtained from Silybum marianum/ Zdenek Dvorak [et al] // Toxicology Letters. - 2003. № 137. P. 201- 212.
42. Gasak, R. Oxidised derivatives of silybin and their antiradical and antioxidant activity/ R. Gasak [et al] // Bioorganic and Medical Chemistry. – 2004. - № 12.- P. 5677 – 5687.
43. Agoston, Marta. Silymarin and vitamin E reduce amiodarone-induced lysosomal phospholipidosis in rats/ Marta Agoston [et al] // Toxicology. – 2003. № 190. P. 231- 241.
44. Crocenzi, Fernando A.. Preventive effect of silymarin against tauroolithocholate-induced cholestasis in the rat/ Fernando A. Crocenzi [et al] // Biochemical Pharmacology. - 2003. - № 66. P. 355–364.
45. Минушкин, О.Н. Гепатопротекторы в лечении хронических заболеваний печени различной этиологии/ О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, И.В. Зверков// Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 5. № 1.
46. Шульпекова, Ю.О. Флавоноиды расторопши пятнистой в лечении заболеваний печени/ Ю.О. Шульпекова// Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. № 5.
47. Rolo, Anabela P. Protection against post-ischemic mitochondrial injury in rat liver by silymarin or TUDC/ Anabela P. Rolo [et al] // Hepatology Research. – 2003. № 26. P. 217- 224.
48. Скакун, Н.П. И.П. Мосейчук, И.Ю. Степанова // Фармация. – 1987. - № 36(6). С.13-17.
49. Soto, C. Silymarin increases antioxidant enzymes in alloxan-induced diabetes in rat pancreas/ Claudia Soto [et al] // Comparative Biochemistry and Physiology. – 2003. - Part C 136. – P. 205–212
50. Tanamly, M.D. Randomised double-blinded trial evaluating silymarin for chronic hepatitis C in an Egyptian village: study description and 12-month results / M.D. Tanamly[et al] // Digestive and Liver Disease . – 2004. - № 36. - P. 752–759.
51. Куркин, В.А. Антиоксидантные свойства флаволигнанов плодов Silybum marianum (L.) Gaertn. / В.А. Куркин [и др.] //Растительные ресурсы. – 2003. – Вып. 1. – С. 89-93.
52. Куркин, В.А. Расторопша пятнистая – эффективный гепатопротектор/ В.А. Куркин // Фармацевтический вестник. - 1997. - № 3 (69).
53. Shalana, M.G. Amelioration of lead toxicity on rat liver with Vitamin C and silymarin supplements/ M.G. Shalana [et al] // Toxicology. – 2004. - № 12. P. 5677-5687.
54. Kang, Jong Soon. Silymarin inhibits TNF- α -induced expression of adhesion molecules in human umbilical vein endothelial cells/ Jong Soon Kang [et al] // FEBS Letters. – 2003. № 550. P. 89-93.

55. Abrol, Sonia. Comparative Study of Different Silymarin Formulations: Formulation, Characterisation and In Vitro/In Vivo Evaluation/ Sonia Abrol, Aman Trehan and Om Parkash Katare// *Current Drug Delivery*. – 2005. № 2. – P. 45-51.
56. Shung-Haur Yang. Anti-Angiogenic Effect of Silymarin on Colon Cancer LoVo Cell Line/ Shung-Haur Yang [et al] // *Journal of Surgical Research*. – 2003. - № 113. P. 133–138.
57. Zi, Xiaolin. Anticarcinogenic Effect of a Flavonoid Antioxidant, Silymarin, in Human Breast Cancer Cells MDA-MB 468: Induction of G1 Arrest through an Increase in Cipl/p21 Concomitant with a Decrease in Kinase Activity of Cyclin-dependent Kinases and Associated Cyclins/ Xiaolin Zi, Denise K. Feyes, and Rajesh Agarwal// *Clinical Cancer Research*. – 1998. - V. 4. P. 1055-1064
58. Zi, Xiaolin. A Flavonoid Antioxidant, Silymarin, Inhibits Activation of erbB1 Signaling and Induces Cyclin-dependent Kinase Inhibitors, G₁ Arrest, and Anticarcinogenic Effects in Human Prostate Carcinoma DU145 Cells1/ Xiaolin Zi [et al] // *Cancer Research*. – 1998. № 58. – P. 1920-1929.
59. Baek, Min-Won. Protective and therapeutic effects of an extract mixture of alder tree, labiate herb, milk thistle green bean-rice bran fermentation, and turnip against ethanol-induced toxicity in the rat/ Min-Won Baek [et al] // *J. Vet. Sci.* - 2008. - № 9 (1). - P. 31-37.
60. Seidlova-Wuttke, D. Silymarin is a selective estrogen receptor (ER) agonist and has estrogenic effects in the metaphysis of the femur but no or antiestrogenic effects in the uterus of ovariectomized (ovx) rats / D. Seidlova-Wuttke [et al] // *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* . – 2003. - № 86 . P. 179–188.
61. Венгеровский, А.И. Иммуномодулирующие свойства гепатопротекторов растительного происхождения при комбинированном применении с преднизолоном на модели токсического гепатита / А.И. Венгеровский, Л.М. Огородова, Т.В. Перевозчикова // *Растительные ресурсы*. – 2004. – Вып. 2. – С. 107-113.
62. Куркин, В.А. Нейротропные свойства некоторых фитопрепаратов, содержащих фенилпропаноиды \ В.А. Куркин [и др.] // *Растительные ресурсы*. – 2003. – Вып. 3. – С. 115-121.
63. Урсова, Н.И. Диагностический алгоритм и рациональная терапия функциональных нарушений билиарной системы у детей/ Н.И. Урсова // *Русский медицинский журнал*. – 2004. – Т. 12. № 3.

Поступила 29.09.2008 г.
