

© В. А. Куркин, 2003

В. А. Куркин

## РАСТОРОПША ПЯТНИСТАЯ — ИСТОЧНИК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ОБЗОР)

Самарский государственный медицинский университет

Расторопша пятнистая — *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (сем. *Asteraceae* — астровых или сложноцветных), как и многие другие растения, имеет еще одно, очень меткое народное название — “остро-пёстро”, в котором отражены самые характерные внешние признаки данного растения [1–4]. Расторопша пятнистая встречается лишь на юге Европейской части Российской Федерации, не образуя сплошных зарослей. Это растение более характерно для стран Средиземноморья, хотя и за рубежом проблема сырьевой базы решается путем промышленного культивирования [3, 5–8]. Интересно, что в условиях культивирования расторопша ведет себя как однолетнее растение, достигающее 1,5 м высоты, хотя в природе это двухлетнее, но тоже травянистое, колючее растение с пестрыми (пятнистыми) крупными листьями и пурпурно-красными соцветиями (корзинки с шипами по краям) диаметром до 4–5 см. Народной мудростью были подмечены и целебные свойства расторопши пятнистой, плоды которой применялись и в отечественной, и зарубежной народной медицине в основном в виде порошка и отвара при заболеваниях печени. Если обратиться к истории, то опыт использования плодов расторопши пятнистой насчитывает уже около тысячи лет (первое упоминание в литературе отмечено в 1089 г.) [9]. В научной медицине расторопша пятнистая применяется примерно с середины 19 века, причем плоды остро-пёстро были включены в Российскую фармакопею III издания (1880 г.). Однако расторопша пятнистая по-настоящему популярной становится только в начале 70-х годов 20-го столетия. Особый интерес к расторопше пятнистой возник благодаря целой серии работ зарубежных исследователей, в частности, немецких ученых [9–33], которые по сути дела заново открыли миру это удивительное растение, выделив из плодов в середине 60-х годов оригинальные биологически активные соединения (БАС), названные флавонолигнанами или флаванолигнанами, а в последствии нами — флаволигнанами [34, 35]. Именно это обстоятельство послужило мощным импульсом к проведению научных исследований не только за рубежом, но и в нашей стране по проблеме создания гепатопротекторных или гепатозащитных препаратов на основе плодов расторопши пятнистой. Сначала в Германии, а затем в других странах, в том числе в СССР, в Болгарии, исследования приносят реальные результаты: созданы “Легалон”, “Карсил”, “Силибор” и другие пре-

параты, обладающие уникальным гепатопротекторным действием [5, 7, 46].

Необходимо отметить, что сейчас мы имеем ситуацию, когда расторопша пятнистая за сравнительно небольшой промежуток времени становится одним из самых популярных лекарственных растений. Однако огромная популярность данного растения контрастирует с нынешними возможностями отечественной химико-фармацевтической промышленности, которой после распада СССР выпускается лишь один гепатопротектор на основе флаволигнанов расторопши пятнистой — силимар [37–39], разработанный учеными Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР). Собственно, это и является причиной того факта, что на фармацевтическом рынке Российской Федерации по-прежнему доминируют зарубежные лекарственные средства, в частности, карсил, легалон 70, силибинин, холафлукс, получаемые на основе субстанций, представляющих сумму флаволигнанов из плодов расторопши пятнистой [40–43, 7, 44, 45], причем в случае некоторых комбинированных препаратов имеет место неправильный перевод ботанического латинского названия расторопши пятнистой, обозначающий этот компонент как чертополох (от народных зарубежных названий “молочный чертополох” и “чертополох девы Марии”).

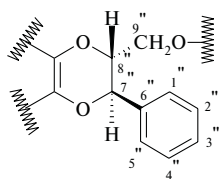
Объективной предпосылкой для создания и производства гепатопротекторных препаратов в Российской Федерации является то обстоятельство, что еще в бытность СССР на территории Самарской области (совхоз “Сергиевский” и Средне-Волжская зональная опытная станция ВИЛАР) создана самая мощная в стране промышленная сырьевая база расторопши пятнистой.

Цель настоящей работы — обобщение и систематизация литературных данных, а также результатов собственных исследований в области создания и использования лекарственных средств на основе плодов расторопши пятнистой.

### 1. Химический состав плодов расторопши пятнистой.

Флаволигнаны (флаванолигнаны, флавонолигнаны) — флавоноиды, содержащие в своем составе дополнительный фенилпропаноидный фрагмент ( $-C_6-C_3-$ ) (в основном кониферилового спирта), — составляют сравнительно немногочисленную новую группу природных соединений [7, 29, 34, 46, 47]. Это дает основание относить флаволигнаны не только к флавонои-

дам, но и фенилпропаноидам [7, 48]. Первый представитель флаволигнанов силибин (I) (табл. 1) был выделен рядом авторов из плодов расторопши пятнистой, причем в силу необычности химической структуры на изучение химического строения данного соединения понадобилось более 20 лет [8, 12–19, 25–32, 49, 50]. Решающий вклад в решение этой проблемы внесли немецкие ученые, которые доказали химическую структуру с использованием  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР, УФ-, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии в сочетании с химическими методами исследования [8, 12–19, 25–32, 50]. При этом наибольшую сложность представлял анализ в ЯМР-спектрах сигналов алифатических протонов силибина (I), которые хорошо были различимы только в пентаметиловом эфире следующей системы:



Данные масс-спектров показали наличие фрагментов с  $m/z$  180, 162, 137 и 121, характерных для кониферилового спирта. Все это позволило авторам [50] предложить для силибина две возможные структуры (I) и (II) (изосилибин, выделенный из плодов расторопши пятнистой в ходе дальнейших исследований) и высказать мнение, что он образуется в результате окислительного сочетания таксифолина (дигидрокверцетина) и кониферилового спирта. В ходе синтеза [16] *цис*- и *транс*-изомеров 1,4-бензодиоксана и хроман-3,4-диола было подтверждено наличие в силибине 1,4-бензодиоксанового кольца с трансoidalным положением заместителей. Однако необходимо было выяснить еще два вопроса: положение заместителей в бензодиоксановой части молекулы (т.е. структура I или II) и абсолютную конфигурацию хиральных центров бензодиоксанового фрагмента. Результаты опытов по расщеплению силибина [50] не позволили сделать выбор между двумя возможными структурами. Только в ходе дальнейших синтетических исследований [13–15] была достоверно доказана структура (I) для силибина. При этом были синтезированы тетра- и пентаметиловые эфиры дегидросилибина и аналогичные производные для его региоизомера, а также получены соответствующие производные из природного силибина. Изучение абсолютной конфигурации силибина сравнением спектров кругового дихроизма (КД) с КД-спектрами других флаванолов позволило четко установить 2R,3R-конфигурацию только для флаваноловой части: отрицательный эффект Коттона в коротковолновой области (295 нм) и положительный эффект при 330 нм [28]. Опыты по мягкому дегидрированию силибина [49] привели к оптически неактивному 2,3-дегидросилибину. Эти опыты, а также другие синтетические исследования [51] показали, что природный силибин является диастереоизомерной смесью соединений с одинаковой конфигурацией при C-2 и C-3 и противоположной при C-7'' и C-8'': 7''-R, 8''-R и 7''-S и 8''-S. В дальнейшем эти выводы были подтверждены одностадийным биомиметическим синтезом силибина (I) из таксифолина и кониферилового спирта [8]. При этом была получена смесь силибина (I) и изосилибина (II) в соотношении 57:43, причем последний был идентичен изосилибину, выделенному препаративной ТСХ из плодов расторопши пятнистой. Эти результаты подтвердили также гипотезу о том, что силибин образуется в растении путем свободнорадикального окислительного взаимодействия дигидрокверцетина и кониферилового спирта, которое может приводить к смеси регио- и диастереоизомеров.

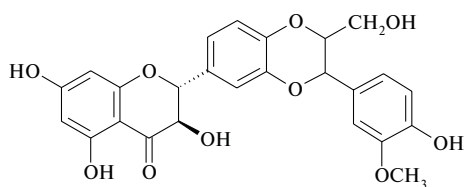
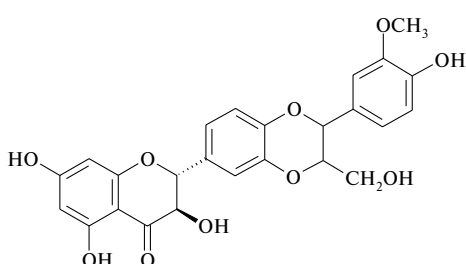
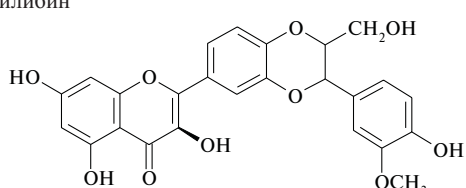
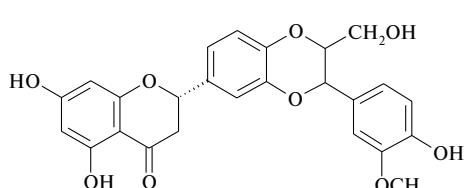
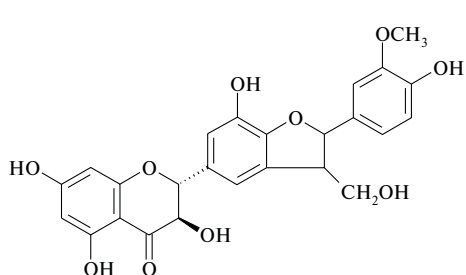
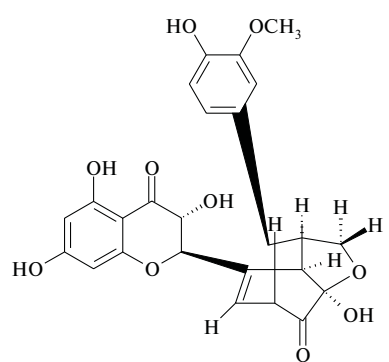
Следует отметить, что накопленный методический и методологический материал по структурному исследованию силибина как представителя нового класса природных соединений предопределил успехи в области изучения химического строения флаволигнанов. В ходе дальнейших исследований из плодов расторопши пятнистой сначала были выделены силикристин (V) и силидианин (VI) [12, 27, 30, 52–55], которые относились наряду с силибином к доминирующим флаволигнанам, а затем еще целый ряд флаволигнанов [50, 53–58], имеющих флаваноловую, флавананоновую и флаваноловую природу (III, IV, VII–XII) (табл. 1). При этом следует подчеркнуть, что флаволигнаны (X–XII) исследователям удалось выделить лишь в виде их ацетилированных производных [58].

Наибольший интерес с точки зрения биологической активности представляли силибин, силидианин и силикристин (смесь этих веществ получила название “Силимарин”), для которых была установлена уникальная гепатопротекторная активность [9, 17, 21–25, 28]. Именно эти вещества были в центре внимания разноплановых изысканий, в том числе структурных, аналитических, технологических, фармакологических, токсикологических и клинических исследований. Из плодов расторопши пятнистой, культивируемой в Самарской области, выделены силибин (I), силикристин (V), силидианин (VI) и 2,3-дегидросилибин (III), причем последний впервые описан для данного растения, культивируемого в России и республиках СНГ [7, 56, 59].

2. *Проблемы стандартизации и контроля качества сырья и препаратов расторопши пятнистой.*

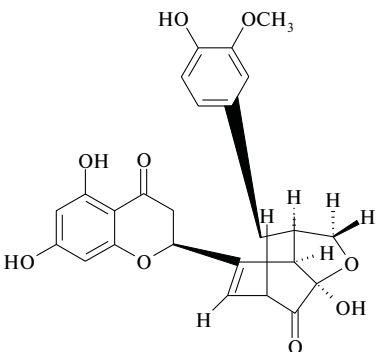
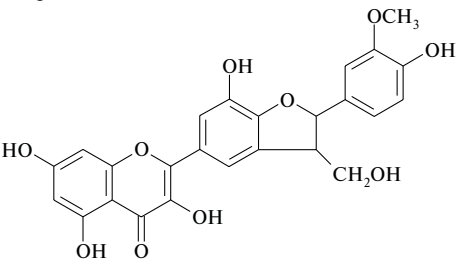
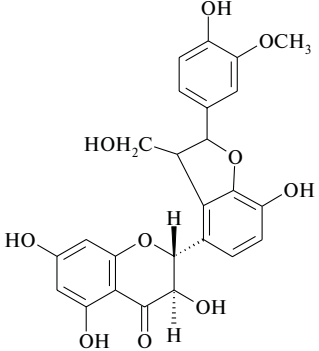
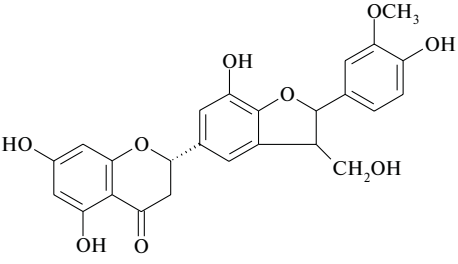
Использование расторопши пятнистой в качестве источника сырья в химико-фармацевтической промышленности инициировало проведение дополнительных исследований ее химического состава. Так, венгерскими учеными в сравнительном плане изучен химический состав флаволигнанов около 100 популяций расторопши пятнистой, происходящих из различных мест Европы [60]. Ими было установлено, что белая цветковая расторопша пятнистая содержит силандрин (IV) и силимонин (VII) и в целом резко отличается по составу от лиловоцветковой популяции, которая используется в качестве источника сырья при производстве гепатопротекторных препаратов. Было также установлено, что растения лиловоцветковой разновидности обязательно содержат силибин (I) и силидианин (VI),

## Флаволигнаны расторопши пятнистой

№ п/п	Название / Структурная формула	Физико-химические константы
I	Силибин 	$C_{25}H_{22}O_{10}$ Т пл. 164 – 168 °С $[\alpha]_D + 10,8^\circ$ (ацетон)
II	Изосилибин 	$C_{25}H_{22}O_{10}$ Т пл. 239 – 241 °С $[\alpha]_D + 16,9^\circ$ (ацетон)
III	2,3-Дегидросилибин 	$C_{25}H_{20}O_{10}$ Т пл. 254 – 255 °С
IV	Силандрин 	$C_{25}H_{22}O_9$ Т пл. 234 – 236 °С $[\alpha]_D - 42,7^\circ$
V	Силикрестин 	$C_{25}H_{22}O_{10}$ ( $M^+ 482$ ) Т пл. 174 – 177 °С $[\alpha]_D + 80,5^\circ$ (пиридин) $\lambda_{max}$ 289, 325 (пл) нм
VI	Силидианин 	$C_{25}H_{22}O_{10}$ Т пл. 189 – 191 °С $[\alpha]_D + 218^\circ$ (этанол)

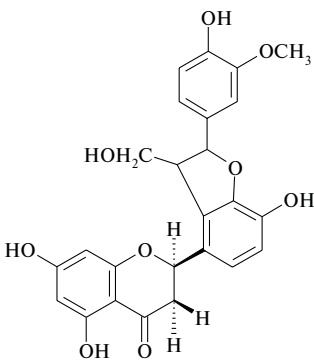
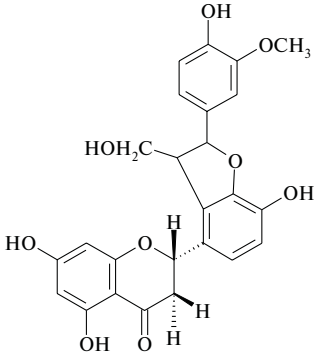
но в различных количествах и соотношениях — в зависимости от места произрастания. Имеются, например, популяции *S. marianum* (Гёттинген), в плодах ко-

торых содержится 5,8 % суммы флавоноидов, причем содержание силибина равно 3,3 %, а силидианина — 1,3 % [60]. Основным компонентом образцов сырья,

№ п/п	Название / Структурная формула	Физико-химические константы
VII	Силимонин 	$C_{25}H_{22}O_9$ Т пл. 258 – 260 °С $[\alpha]_D + 127^\circ$
VIII	2,3-Дегидросиликристин 	$C_{25}H_{20}O_{10}$ Т пл. 275 – 277 °С
IX	Изосиликристин 	$C_{25}H_{22}O_{10}$ Т пл. 155 – 157 °С $[\alpha]_D + 245^\circ$ (пиридин)
X	Силигермин 	$C_{25}H_{22}O_9$ (выделен в виде пентаацетата)

собранных в различных местах Турции, также является силибин. В расторопше пятнистой, выращенной на Московской экспериментальной базе, Куйбышевской (ныне Средне-Волжской) ЗОС ВИЛАР, Северо-Кавказской ЗОС ВИЛАР, а также культивируемой в Болгарии и Югославии, силибин является преобладающим компонентом [7, 34, 61, 62]. Так, в расторопше пятнистой, выращенной в Московской и Самарской областях, а также в Краснодарском крае из венгерских семян, отдельное хроматоспектрофотометрическое исследование показало, что содержание силибина со-

ставляет 1,5 %, а силидианина — 0,5 % (соотношение 3:1). В сырье расторопши пятнистой, культивируемой в Югославии, соотношение силибина, силидианина и силикристина составляет 10:4:1. В расторопше пятнистой, выращенной на опытном поле ВНИИХТЛС (ныне ГНЦЛС) (Харьков) силидианин является главным компонентом и он используется в качестве стандарта (ВФС 42-1146–81) для контроля качества сырья и препарата “Силибор” (ВФС 42-1146–81) [5, 63]. Имеются примеры и других популяций (Уппсала), когда соотношение силибина и силидианина также об-

№ п/п	Название / Структурная формула	Физико-химические константы
XI	Неосилигермин А 	$C_{25}H_{22}O_9$ (выделен в виде пентаацетата) $[\alpha]_D - 99^\circ$ (метанол)
XII	Неосилигермин В 	$C_{25}H_{22}O_9$ (выделен в виде пентаацетата)

ратное (1,3 % и 1,8 % соответственно) [60]. Различный качественный состав флаволигнанов в сырье расторопши пятнистой создает определенные трудности в стандартизации сырья данного растения. В этой связи, например, в немецкой фармакопее [64] в методиках качественного анализа предусмотрено определение силибиновой и силидианиновой хеморас расторопши пятнистой.

При разработке нового гепатопротекторного средства “Экстракт расторопши жидкий” и других препаратов возникла необходимость совершенствования существующих методов стандартизации (ТУ 64-4-97-93 “Плоды расторопши пятнистой”), которые, на наш взгляд, являются недостаточно специфическими.

### 2.1. Методы качественного и количественного анализа сырья и препаратов расторопши пятнистой

**2.1.1. Качественные реакции.** В немецкой фармакопее [64, 65] определение подлинности плодов расторопши пятнистой осуществляют с использованием ТСХ (силикагель) в системе растворителей: хлороформ – ацетон – муравьиная кислота в соотношении 9:2:1 или 75:16,5:8,5 [64, 65]. При этом в качестве доминирующих пятен обнаруживаются силибин ( $R_f \sim 0,6$ ), силикрин ( $R_f \sim 0,35$ ) и таксифолин ( $R_f \sim 0,4$ ) и лишь в небольших количествах — силидианин. В методиках качественного анализа предусмотрено определение силибиновой и силидианиновой хеморас расторопши пятнистой. Для идентификации препарата “Легалон 70” (НД 42-10500-99) использу-

ются именно данные условия ТСХ, однако при этом не предусмотрено применение какого-либо стандартного вещества.

Испытания на подлинность препарата “Карсил” (НД 42-9250-98) предусматривают лишь качественные реакции (цианидиновая проба и реакция с раствором едкого натра).

Для определения подлинности плодов расторопши пятнистой (ВФС 42-3180-99) и экстракта расторопши жидкого (ВФС 42-3181-99) кроме определения максимума светопоглощения этанольного раствора экстракта ( $\lambda_{\max} = 289$  нм), обусловленного флаволигнанами, как это предусмотрено ТУ 64-4-97-93, нами предложен ТСХ-анализ, увеличивающий объективность оценки качества сырья, поскольку аналогичный УФ-спектр характерен и для некоторых других веществ, и в том числе для соединений, имеющих, как и флаволигнаны расторопши, флаваноловую природу [7, 66]. В предложенных условиях ТСХ (Силуфол УФ 254 или Сорбфил ПТСХ-П-А-УФ, система растворителей: углерод четыреххлористый – ацетонитрил в соотношении 6:4.) достигнуто четкое разделение доминирующих БАС — силибина, силидианина и силикринина, которые при облучении хроматограммы УФ-светом (254 нм) обнаруживаются в виде доминирующих пятен с яркой фиолетовой флуоресценцией с величиной  $R_f$  силибина, силидианина и силикринина 0,8 (на уровне пятна ГСО силибина), 0,7 и 0,6 соответственно. Детекцию анализируемых соединений предложено также проводить с использованием свежепри-

готовленного раствора диазобензолсульфокислоты в насыщенном растворе карбоната натрия с последующим нагревом хроматографических пластинок при температуре 110 °С в течение 5 мин в сушильном шкафу, что ускоряет протекание реакции азосочетания. При этом флаволигнаны проявляются в виде хорошо заметных желто-оранжевых пятен с вышеуказанными значениями  $R_f$ .

Принципиально важным является то обстоятельство, что для целей стандартизации плодов и гепатопротекторных препаратов расторопши пятнистой, в том числе в разделе “Качественные реакции”, нами предложено использовать силибин-стандартный образец [7, 66, 67].

На наш взгляд, перспективным методом для качественного анализа сырья и препаратов расторопши пятнистой с учетом вариабельности химического состава данного растения [60] является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), которая одновременно может сочетать качественное и количественное определение флаволигнанов.

**2.1.2. Количественное определение флаволигнанов.** Если обратиться к истории, то первым опытом по разработке методик количественного определения суммы флаволигнанов являются работы немецких ученых [30], которые предложили спектрофотометрию окрашенных комплексов в присутствии динитрофенилгидразина ( $\lambda_{\max}$  395 нм). В ходе совершенствования методик этими же авторами предложен метод, включающий ТСХ-разделение экстракта расторопши пятнистой с последующей флуориметрией. При этом содержание суммы флавоноидов находилось в пределах от 2,15 % до 4,5 %. Следует отметить, что реакция с динитрофенилгидразином положена в основу методики количественного определения суммы флаволигнанов в препаратах “Легалон 70” и “Карсил”.

Разработаны также методики хроматоспектрофотометрического определения силибина и других компонентов в плодах расторопши пятнистой с использованием ТСХ (система растворителей: хлороформ – ацетон – муравьиная кислота в соотношении 9:2:1 [5, 61, 62, 68]. При этом содержание силибина в сырье колеблется от 1,68 до 1,97 % [81], от 1,3 до 1,6 % [5] и от 1,05 до 1,76 % [81].

В соответствии с нормативной документацией на плоды расторопши пятнистой (ТУ 64-4-97-93) количественное определение флаволигнанов проводят методом дифференциальной УФ-спектрофотометрии. Подобные подходы применяются при анализе препарата “Силибор”, но с использованием Государственного стандартного образца (ГСО) силидианина [5]. В качестве альтернативного метода нами был также предложен метод прямой спектрофотометрии с использованием ГСО силибина [7, 59, 67, 69], причем необходимо отметить, что по данным методикам определяется сумма флаволигнанов. Актуальность данных исследований определяется еще и тем обстоятельством, что в методике количественного определения суммы флаволигнанов (ТУ 64-4-97-93) не используется образец силибина. Кроме того, при разработке новых методик

анализа нами принимался во внимание принцип унификации методов в ряду: сырье – субстанция – лекарственная форма [70, 71]. На наш взгляд, более простым и доступным методом является прямая спектрофотометрия, позволяющая определять сумму флаволигнанов [45, 46]. Для целей стандартизации нами изучены свойства силибина, а также разработан способ его получения из плодов расторопши пятнистой [7, 67, 69]. На основе этих данных нами разработаны лабораторный регламент на производство силибина, а также временная фармакопейная статья “Силибин-стандартный образец” (ВФС 42-3383-99), которая переименована в ФС 42-0072-01, Р № 001374/01-2002 от 29.04.2002 г.).

Наиболее надежным и экспрессным методом анализа лекарственного растительного сырья является ВЭЖХ, которая одновременно сочетает в себе разделение веществ и возможность проведения их качественного и количественного определения. В работах немецких ученых [72 – 74] с использованием обращенно-фазового сорбента и подвижной фазы метанол – вода с добавлением уксусной кислоты проведены успешное разделение, идентификация и количественное определение компонентов плодов расторопши пятнистой. Кроме того, ВЭЖХ (Сферисорб S5 ODS-2, подвижная фаза — система растворителей: 0,05 М фосфорная кислота – метанол – тетрагидрофуран в соотношении 75:18:7) используется в разделе “Количественное определение”, включенном в НД 42-10500-99 (“Легалон 70”), однако, к сожалению, в методике вместо стандартного индивидуального вещества используется сухой стандартный экстракт из плодов расторопши пятнистой.

Нами также была предпринята попытка использования ВЭЖХ для количественной оценки содержания силибина и суммы флаволигнанов [59]. При этом изучение компонентного состава плодов расторопши пятнистой проводили методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на хроматографе “Миличром-4” (колонка 2 × 64 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 проведенных исследований определено, что содержание силибина, силидианина и силикрестина в сырье данного растения составляет 0,64 %, 0,38 % и 1,24 % соответственно. Следует отметить, что разработанные нами методики анализа, в том числе с использованием ВЭЖХ, открывают широкие возможности для проведения селекционных работ по расторопше пятнистой.

При этом важно подчеркнуть, что использование в разработанных методиках анализа ГСО силибина создает предпосылки для более объективного контроля качества сырья и препаратов расторопши пятнистой.

Таким образом, направление по созданию новых лекарственных средств на основе плодов расторопши пятнистой и совершенствованию методик их анализа по-прежнему является актуальным, так как данные исследования позволяют не только расширить ассортимент эффективных гепато- и эктопротекторов, но и ра-

ционально использовать имеющуюся сырьевую базу данного растения.

### *3. Расторопша пятнистая как сырьевой источник гепатопротекторных и антиоксидантных препаратов.*

Уникальные гепатопротекторные свойства препаратов на основе плодов расторопши пятнистой связаны с высоким содержанием редкого класса фенольных соединений — флаволигнанов (силибин, изоколибин, дигидросилибин, силидианин, силикристин, изоиликристин, силимонин, силандрин и др.) [7, 9, 17, 25, 28, 34, 36].

По мнению Фогеля [9, 25], флаволигнаны плодов расторопши пятнистой имеют фундаментальные отличия от всех известных на сегодня флавоноидов, причем особенно ценно их свойство — способность нейтрализовать действие самых сильных для печени ядов, например, ядов гриба бледной поганки. При этом другие флавоноиды и фенилпропаноиды, в том числе образующие структуру силибина (флаванол таксифолин и кониферилловый спирт), не влияют на картину такого отравления. В основе механизма действия флаволигнанов лежит их взаимодействие со свободными радикалами, ведущее к замедлению интенсивности свободнорадикальных реакций с уменьшением активности и концентрации образующихся токсичных перекисных продуктов, следствием чего является восстановление и стимуляция репаративных процессов печени [7, 9, 17, 25, 28, 34, 36, 58, 75 – 81].

#### *3.1. Фармакология и токсикология.*

На основе суммы флаволигнанов плодов расторопши пятнистой, представленной в основном силибином, силикристином и силидианином [9, 25, 29, 32], вначале был создан препарат “Легалон” (силимарин), а затем из аналогичной субстанции была разработана целая серия препаратов, а именно: карсил, легалон 70, силибор, силибинин, силимар и др. [7, 37 – 39, 79].

Одним из самых показательных тестов для определения гепатозащитной активности препаратов является  $CCl_4$ -гепатит. Это объясняется тем, что  $CCl_4$ , подвергаясь при участии микросомальных ферментов гемолитическому распаду с образованием свободного радикала  $CCl_3$ , выступает как сильный индуктор перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав мембранных фосфолипидов [9, 25, 29, 75, 82 – 85]. В результате  $CCl_4$  подавляет окислительные процессы в митохондриях и цитоплазматическом ретикулуме, лабилизирует мембраны лизосом и освобождает некрозогенные гидролазы [23, 75, 86]. В моделях с использованием в качестве повреждающего фактора  $CCl_4$  показано, что время сна у крыс с поврежденной печенью более чем в 2 раза продолжительнее по сравнению с контрольной группой животных. В противоположность этому, у животных, которые получали “Легалон” (силимарин), пролонгирование сна, вызванное  $CCl_4$ , нейтрализуется с

52,2 % эффективностью [75, 79]. Это свидетельствует о том, что силимарин подавляет липидную перекисную окисление, вызванную  $CCl_4$ . Силибинин (силимарин) препятствует ингибирующему влиянию на активность ферментов печеночной паренхимы: активность щелочной фосфатазы, глюкозо-6-дегидрогеназы, ферментов митохондрий, цитоплазматического ретикулума и лизосом практически не отличается от нормальной величины [75]. При  $CCl_4$ -гепатите у крыс, получавших силибинин, содержание белка и РНК увеличивается на 12 – 25 % выше нормы, содержание гликогена — до нормы [75], что свидетельствует о стимулировании регенерации печеночной паренхимы. Силибинин стимулирует экскрецию печени крыс бромсульфалеина, тормозит развитие гиперферментемии и гиперлипидемии: в наибольшей степени исследуемый препарат препятствует увеличению активности аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, фосфолипазы А и печеночных изоэнзимов лактатдегидрогеназы; активность аланинаминотрансферазы и урокиназы достоверно ниже, чем при  $CCl_4$ -гепатите, но существенно превышает показатель нормы. Установлено также, что силибинин обладает антиоксидантными свойствами: препятствует образованию диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, оснований Шиффа, увеличивает функцию тканевых липидо- и водорастворимых антиоксидантов. Авторы этой работы [75] делают выводы о том, что механизм гепатозащитного действия силибина связан с антиоксидантным эффектом и стабилизацией мембран гепатоцитов. Это приводит к сохранению высокой активности ферментов пентозного шунта, цикла трикарбоновых кислот и  $\beta$ -окисления жирных кислот в гепатоцитах, усилению антитоксической функции печени, уменьшению гиперферментемии. Подобная работа была проведена и в плане сравнительного исследования силибина и силибора [79]. При этом показано, что силибор по своим гепатопротекторным и антиоксидантным свойствам не уступает силибину. Кроме того, оба препарата на фоне введения тетрациклина в гепатотоксической дозе полностью предупреждали поражение печени. При этом активность аминотрансфераз в сыворотке крови не повышалась, а щелочной фосфатазы хотя и возрастала, но незначительно. Препараты предупреждали также снижение концентрации желчных кислот, билирубина и холестерина в желчи, увеличивая при этом секрецию желчи в среднем на 26 % [79].

Очень важным свойством суммы флаволигнанов силибина (I), силикристина (V) и силидианина (VI) (табл. 1) является способность оказывать защитное и лечебное действие при галактозаминовой интоксикации, патогенез которой напоминает морфологические изменения, вызванные вирусом гепатита у человека [9, 29]. Сравнительное исследование антигепатотоксических свойств флаволигнанов показало [9, 17, 26], что на моделях с галактозамином наиболее активны силидианин (VI) и силимонин (VII), тогда как на моделях с  $CCl_4$  более выраженный эффект проявили силибин (I), силандрин (IV), силигермин (VI) и силимонин

(X). На этом основании авторы работы [17] сделали выводы о том, что 3-дезоксифлаволигнаны (IV, VII, X) обладают более выраженными гепатозащитными свойствами.

Важным тестом для определения гепатозащитной активности является степень нейтрализации повреждающего влияния тиаоацетамида. При повреждении тиаоацетамидом у крыс возникают изменения в клеточной структуре печени, сходные с картиной цирроза печени у человека. Показано, что силимарин увеличивает на 70 % продолжительность жизни животных, получавших тиаоацетамид [9].

Особенно ценным свойством силимарина (сумма флаволигнанов) является его способность нейтрализовать действие самых сильнейших ядов для печени — фаллоидина и  $\infty$ -аманитина, выделенных из гриба бледной поганки [9, 11, 21, 22, 87, 89].

При отравлении мышей токсинами бледной поганки (3 мг/кг) достигается 100 % защита в случае введения силимарина [9]. Аналогичный эффект наблюдался и в случае введения силибина не позже 20 мин после отравления животных [9]. Авторы считают [9], что фактор времени здесь очень важен, так как фаллоидин и  $\infty$ -аманитин отличаются по механизму действия: фаллоидин разрушает внешние мембраны клеток печени и приводит к смертельному исходу спустя уже несколько часов, тогда как  $\infty$ -аманитин проникает внутрь клеточных ядер и подавляет синтез протеинов, что приводит к гибели через 3 – 5 дней. В соответствии с этим, предложена эффективная схема лечения людей при отравлении токсинами бледной поганки [9, 22]. В этом плане изучена возможность использования водорастворимой инъекционной лекарственной формы — раствора динатриевой соли дигемисукцината силимарина и N-метилглукосаминовой соли дисилибина, причем последнее соединение оказалось в 10 раз активнее [9, 24]. При этом показано в опытах на животных, что введение препарата за 60 мин до введения фаллоидина, а также после 10 мин достигается 100 % защита; спустя 20 мин после введения фаллоидина защитный эффект составляет 50 %. Важно отметить, что данные препараты практически не обладают токсическими свойствами [9, 24]. Антиоксидические свойства дигемисукцината силибина описаны также на фоне влияния ацетаминофена [90]. Исследования в плане получения гидрофильных производных привели к получению 7-О-глукоспиранозида силибина [91].

Примечательным является то обстоятельство, что флавоноидный комплекс (сумма флаволигнанов) не обладает токсичностью даже в больших дозах. При исследовании субхронической и хронической токсичности не были выявлены токсические свойства, а также побочные эффекты. Важно также отметить, что не были обнаружены эмбриотоксические свойства [9].

Несомненный интерес представляют данные о том, что силибин (I) полностью предотвращает гепатотоксический и гипогликемический эффекты таких лантанидов, как празеодим, лантан и цезий [9]. При этом защитный эффект имеет место даже в случае высоких доз празеодима (14 мг/кг) — степень погибших жи-

вотных уменьшается с 90 % до 10 %. Кроме того, выявленная зависимость действия силибина от дозы показывает, что, видимо, лекарство и исследуемые токсины имеют сродство к одним и тем же рецепторам.

Это дает основание утверждать, что гепатопротекторы на основе расторопши пятнистой необходимы не только для лечения заболеваний печени, но и для профилактики различных заболеваний, возникающих в результате воздействия на организм неблагоприятных факторов окружающей среды. Эта проблема особенно актуальна для крупных промышленных центров региона, где сложилась неблагоприятная экологическая ситуация.

Из литературных источников известно, что при токсическом действии ксенобиотиков на печень важную роль играет ускорение свободнорадикального окисления липидов в биологических мембранах [75, 76, 83, 85]. Это важно учитывать при разработке экпротекторов, так как универсальным молекулярным биологическим механизмом повреждения органов гепатобилиарной системы является активация перекисидации липидов [83].

Гепатопротекторный эффект флаволигнанов плодов расторопши пятнистой обусловлен их способностью взаимодействовать со свободными радикалами, реализующейся за счет наличия в их структуре подвижного водорода, используемого для ликвидации свободных радикалов.

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 глубокие деструктивные нарушения в печени, тормозят избыточное образование жирных кислот и холестерина, активируют функции естественной антиоксидантной защиты [9, 75, 76, 79, 92]. Следовательно, антиоксидантный эффект флаволигнанов плодов расторопши пятнистой приводит к усилению антиоксидантной функции печени. Кроме того, силибин стимулирует синтез РНК в гепатоцитах, что способствует ускорению регенерации печени [9, 75, 79, 93].

Таким образом, данные о гепатопротекторной и антиоксидантной активности флаволигнанов плодов расторопши пятнистой позволяют считать это лекарственное растительное сырье в качестве перспективного источника для получения новых высокоэффективных гепатопротекторных препаратов.

### *3.2. Итоги и перспективы создания лекарственных средств на основе плодов расторопши пятнистой.*

Плоды расторопши пятнистой служат источником получения ценных гепатопротекторных лекарственных средств (легалон, карсил, силимар, силибор и др.), однако на фармацевтическом рынке Российской Феде-



рации по-прежнему доминируют зарубежные дорогостоящие препараты [7, 44, 45, 93]. Известно свыше 30 патентов и авторских свидетельств на способы получения флаволигнановых и других препаратов из плодов расторопши пятнистой (легалон, силимарин, гепдестал, силимар, силибор, экстракт расторопши жидкий) и др. [93, 96 – 102]. Кроме того, результаты исследований показывают, что биодоступность препаратов на основе очищенных биологически активных соединений невелика. Совокупность этих обстоятельств является основанием для поиска препаратов, которые бы сочетали в себе все важнейшие требования фармакоэкономики (эффективность, безопасность и невысокая себестоимость).

В рамках Республиканской программы МЗ РФ “Совершенствование лекарственного обеспечения населения и лечебно-профилактических учреждений в рыночных условиях” нами осуществлена разработка целого ряда новых гепатопротекторных и регенерирующих лекарственных средств на основе флаволигнанов и жирного масла плодов расторопши пятнистой, культивируемой в Самарской области [7, 43, 59, 61, 66, 96 – 99, 101, 103 – 127, 129 – 132].

В результате проведенных исследований разработана технология комплексной переработки сырья расторопши пятнистой, позволяющая получать такие лекарственные формы, как порошок нативных и обезжиренных плодов расторопши пятнистой, масло расторопши, экстракт расторопши жидкий (ВФС 42-3381 – 99), а также комплексные препараты “Силибохол”, “Силидон”, “Растоспир” [6, 40 – 43, 78, 97 – 99, 101, 127 – 129, 134]. Кроме того, разработана трансдермальная лекарственная форма “Силиплен” на основе экстракта расторопши жидкого [101, 127 – 129].

Результаты фармакологических исследований и клинических испытаний свидетельствуют о том, что плоды расторопши пятнистой и разработанные галеновые препараты (экстракт расторопши жидкий, силибохол) обладают выраженными гепатопротекторными свойствами [43, 46].

В настоящее время осуществляются технологические, аналитические, фармакологические и токсикологические исследования нового гепатопротекторного лекарственного средства “Экстракт расторопши жидкий” с целью обоснования использования данного препарата в медицинской практике. При изучении фармакологического действия экстракта расторопши жидкого были проведены исследования специфической фармакологической активности, токсических свойств, а также осуществлены предклинические испытания данного препарата. Было показано, что исследуемое лекарственное средство относится к группе малотоксичных препаратов (не вызывает токсических изменений в дозе 10000 мг/кг) и по своим гепатозащитным свойствам превосходит препарат сравнения “Карсил”. Это позволяет его рекомендовать как лечебно-профилактическое средство для лечения и предупреждения заболеваний печени (гепатит, цирроз, хронические воспалительные заболевания и др.), особен-

но в экологически неблагоприятных регионах [113, 115, 123].

Важно также отметить, что для получения экстракта расторопши планируется использовать как плоды, так и обезжиренное сырье (отходы производства жирного масла) расторопши пятнистой, что позволит решить проблему комплексного использования сырья данного растения [6, 103, 120].

На наш взгляд, актуальными являются также исследования с целью изучения целесообразности использования в медицинской практике плодов расторопши пятнистой в виде порошка. Здесь необходимы усилия как в плане разработки показателей подлинности и качества для порошка (лекформа) и плодов расторопши пятнистой (лекарственное средство), так и с точки зрения рекомендаций относительно использования (дозировка, способ применения). Например, на коммерческих упаковках “Плоды расторопши пятнистой” длительное время давались заведомо неправильные рекомендации по использованию их в виде отвара, приготовленного способом, предполагающим длительное термическое воздействие при температуре 100 °С. По нашим данным [7, 67, 69], процессы деструкции флаволигнанов расторопши пятнистой могут иметь место при температуре выше 60 °С. Кроме того, флаволигнаны данного растения практически не растворяются в воде даже при нагревании и, следовательно, исчерпывающая экстракция данным растворителем более чем проблематична.

Заслуживает внимания клинический опыт применения препаратов расторопши пятнистой при лечении различной патологии печени. Так, при лечении больных с хроническими повреждениями печени (хронический гепатит, цирроз печени, токсико-метаболические повреждения, заболевания желчных путей с внутрипеченочным застоем желчи) отмечена положительная динамика таких показателей, как содержание трансаминаз, билирубина, уровня холестерина и тимоловой пробы [10, 134 – 137]. Заслуживают внимания данные о положительном опыте лечения легалонем 129 пациентов, среди которых 25 больных имели отчетливые токсические, токсико-метаболические повреждения печени, жировые перерождения печени, а 104 пациента были хроническими алкоголиками или хроническими наркоманами [137], причем терапевтическое применение препарата полностью соответствовало данным, полученным для силимарина на животных. В противоположность этому, в литературе сообщается о том, что, например, силимарин не влияет на выживаемость и клиническое течение заболевания у алкоголиков с циррозом печени [138], хотя ранее было описано, что сочетанное введение крысам силимарина и алкоголя практически полностью предотвращает тяжелые изменения в митохондриях, причем на этом фоне значительно возрастает концентрация протеинов в лизосомном осадке [139].

Сообщается также об успешном использовании силимарина в составе комплексной терапии вирусного гепатита В [140]. В ходе клинических исследований выявлено [134], что силибин и другие флаволигнаны об-

ладают не только антиоксидантными свойствами, но и защищают геном от повреждения, повышают белковый синтез гепатоцитов, уменьшают активность опухольных промоуторов, связывают железо и замедляют кальциевый метаболизм. Результаты исследований показывают также, что одним из наиболее важных аспектов потенциального антифибротического действия силибина может явиться ингибирование пролиферации и трансформации звездчатых клеток печени [141].

Опыты клинических наблюдений свидетельствуют о высокой эффективности препаратов на основе плодов расторопши пятнистой. Так, результаты лечения 18 больных препаратом “Порошок плодов расторопши пятнистой” свидетельствуют о том, что у 80 % пациентов нормализуются размеры печени, а также биохимические показатели: билирубин — у 67 % больных, АлАТ — у 67 % больных и тимоловая проба — у 64 % больных [142].

Опыт клинических наблюдений показывает, что при лечении 11 больных в период спада желтухи с диагнозом острый вирусный гепатит А (10 больных) и острый вирусный гепатит С (1 больной) препаратом “Экстракт расторопши жидкий” отмечено благоприятное влияние на такие биохимические показатели, как АлАТ (нормализация у 82 % больных) и тимоловая проба (нормализация у 64 % больных). Нормализация размеров печени и показателя билирубина наблюдаются соответственно у 2 и 1 больного на фоне нормы этих показателей у других пациентов до и после лечения [142].

Следует отметить, что исследуемые препараты по своей эффективности превосходят препарат “Карсил”, в случае которого степень нормализации биохимических показателей и размеров печени в аналогичных группах больных не превышает в среднем 30 – 40 %. В ходе клинических наблюдений при применении препарата в рекомендуемых дозах побочные явления не наблюдались, противопоказания не выявлены. Заслуживает также внимания положительный опыт клинических наблюдений больных раком молочной железы [143, 144]. Так, использование экстракта расторопши жидкого в составе комплексной полихимиотерапии предотвращало развитие лейкопении и тромбоцитопении (в 85 % и 100 % случаев соответственно), а также диспепсические расстройства, хотя противорвотные препараты при этом не назначались в отличие от контрольной группы. Данное обстоятельство позволяет рекомендовать экстракт расторопши жидкий для проведения курсов полихимиотерапии с целью нейтрализации токсического действия цитостатиков и, следовательно, снижения числа и тяжести осложнений у пациентов онкологического профиля.

Принимая во внимание тот факт, что биологическая активность препаратов плодов расторопши пятнистой обусловлена флаволигнанами, нами, по аналогии с другими природными лигноидами [7, 47, 59, 117] сделано предположение, что данные средства могут обладать иммуномодулирующими свойствами.

Экстракт расторопши жидкий применяли для лечения 20 пациентов с профессиональными поражениями

респираторного тракта (хронический пылевой бронхит, пневмофиброз) [145]. До и после лечения оценивали параметры функции внешнего дыхания, показатели клеточного и гуморального иммунитета по рекомендациям ГНЦ — Института иммунологии МЗ РФ. Было отмечено, что абсолютное и относительное количество клеточных субпопуляций лимфоцитов периферической крови до и после лечения экстрактом расторопши пятнистой не изменялось. Однако отмечено существенное увеличение процентного и абсолютного содержания фагоцитирующих клеток. Существенное влияние зафиксировано на параметры гуморального иммунитета и неспецифической резистентности: после лечения экстрактом расторопши жидким увеличилась концентрация иммуноглобулинов классов А, М и G, уровень общего IgE в сыворотке уменьшился в среднем на 45 % от исходного уровня; происходила нормализация повышенного уровня фибронектина в плазме ( $p < 0,001$ ).

Следует отметить, что по механизму иммуотропного действия экстракт расторопши близок к такому известному иммуномодулятору, как эхинацея пурпурная [7, 117]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о перспективности использования экстракта расторопши жидкого не только в качестве гепатопротекторного, но и иммуномодулирующего средства, особенно в случае лечения больных с профессиональными поражениями печени, других органов системы пищеварения, респираторного тракта на фоне ослабленного гуморального иммунитета и фагоцитоза.

Таким образом, данные о гепатопротекторной активности флаволигнанов плодов расторопши пятнистой в сочетании с антиоксидантными, иммуномодулирующими свойствами позволяют использовать это лекарственное растительное сырье в качестве перспективного источника для получения новых высокоэффективных гепатопротекторных препаратов, обладающих универсальным органопротекторным действием на организм человека.

Традиционно сложилось, что во всех странах мира, в том числе до недавнего времени и в России, производились препараты на основе флаволигнанов. При этом ценное жирное масло, содержание которого в плодах расторопши пятнистой, достигает 20 – 40 % [96, 146, 147], являлось отходом производства. Результаты собственных исследований [6, 96, 103] и литературные данные [38, 39, 126, 146] свидетельствуют о том, что масло расторопши целесообразно применять как самостоятельное ранозаживляющее, регенерирующее лекарственное средство, а также как субстанцию или растворитель (экстрагент) для производства препаратов данного спектра действия [6, 96, 98, 146]. Так, на основе масла расторопши (ТУ 64-4-104-93), получены экстракты из лекарственных растений (“Эрксол”, “Камадол”, “Тимпол”), предложенные в качестве противовоспалительных, ранозаживляющих и противоязвенных средств [37, 39, 94]. При этом оптимальным вариантом решения данной проблемы являлась бы технология, позволяющая одновременно получать и

препараты на основе флаволигнанов, и масло расторопши или “Натурсил” [6, 96, 98, 146]. Большой интерес представляет масло расторопши, получаемое путем экстракции плодов растения сжиженными газами [96]. Данное средство рекомендовано в качестве регенерирующего и ранозаживляющего средства, а также может быть использовано как растворитель для получения комплексных фитопрепаратов [94]. Однако проблема создания комбинированных препаратов на основе плодов расторопши особенно актуальна в плане лечения различных заболеваний печени.

### *3.3. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания комбинированных гепатотропных препаратов на основе плодов расторопши пятнистой.*

В настоящее время наметилась тенденция более широкого применения биоантиоксидантных фитопрепаратов для лечения экологически и профессионально обусловленных заболеваний [79, 117, 118]. Уникальным источником антиоксидантных препаратов являются флавоноиды, которые сочетают в себе широкий спектр биологической активности и безвредность. Это обстоятельство позволяет рассматривать флавоноидные соединения как ценные биологически активные субстанции для получения лекарственных средств, обладающих не только биоантиоксидантными, но и гепатопротекторными, антитоксическими, иммуномодулирующими, диуретическими, спазмолитическими, противовоспалительными и капиллярукрепляющими свойствами, способствующими повышению сопротивляемости организма, особенно на фоне воздействия неблагоприятных экологических факторов.

В этой связи целесообразным представляется изыскание нетоксичных лекарственных препаратов с антиоксидантным действием, способных, с одной стороны, предотвращать гиперлипидпероксидацию, деструкцию мембранных структур клеток, а с другой — одновременно повышать естественные возможности антиоксидантных систем защиты организма, а также оказывать в целом органопротекторный эффект. Кроме того, исключительно важным представляется учет и без того отягощенного состояния печени на фоне интоксикации организма [56, 111, 113, 115, 124]. В этом плане наибольший интерес представляют лекарственные средства растительного происхождения [1 – 3, 46, 85, 148 – 152], мягкий терапевтический эффект которых объясняется тем, что в них наряду с биологически активными соединениями содержатся сопутствующие вещества, которые могут обогащать, усиливать или пролонгировать фармакологическое действие и плюс к этому понижать токсичность используемой лекарственной формы. В этой связи весьма актуальными являются исследования неспецифической уязвимости организма к самому широкому спектру факторов, особенно сквозь призму состояния антиоксидантных и гепатопротекторных систем, а также иммунных процессов [85, 117, 119].

С учетом вышеизложенных аспектов, следует признать неслучайным то обстоятельство, что именно расторопша пятнистая, сочетающая в себе гепатопротекторные, антиоксидантные, антиинфекционные, анти-

токсические, антиоксидантные и иммуномодулирующие свойства, находится в центре внимания исследователей. Столь широкий спектр воздействия на различные системы организма позволяет определить для расторопши пятнистой особое место в ряду растений как в плане “адресного”, специфического воздействия (например, вирусные гепатиты), так и общего, неспецифического активирующего влияния на защитные силы организма.

Особенностью фармакотерапевтического действия препаратов расторопши пятнистой является то обстоятельство, что они сочетают в себе выраженный гепатопротекторный эффект с мягким желчегонным действием. Именно это позволяет использовать разработанные препараты при лечении острых и хронических вирусных гепатитов, токсических гепатитов, цирроза печени, другой патологии печени, в случае которой противопоказано выраженное желчегонное действие.

Актуальность создания комбинированных гепатотропных лекарственных средств определяется прежде всего тем, что субстанции на основе плодов расторопши пятнистой, обладая мощными гепатопротекторными свойствами, не проявляют выраженного желчегонного, спазмолитического, противовоспалительного и анальгетического эффектов, что актуально при лечении заболеваний печени, осложненных сопутствующей патологией (дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих путей, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит). Кроме того, известно, что важным пусковым механизмом различных патологий, в том числе заболеваний печени, являются иммунодефицитные состояния [43, 85, 117].

В этом плане заслуживает внимания разработанный нами комбинированный препарат “Силибохол” [56, 78, 99, 116], содержащий наряду с субстанцией из плодов расторопши пятнистой еще 10 растительных компонентов. Особенностью этого препарата является то обстоятельство, что в нем сочетаются аллопатические и субаллопатические концентрации БАС, обладающих гепатопротекторным, противовоспалительным, спазмолитическим и иммунокорректирующим действием. На наш взгляд, этот аспект позволяет отнести “Силибохол” к препаратам нового поколения.

Исследования антиоксидантных свойств силибохола показали [78], что при введении четыреххлористого углерода крысам происходит значительное усиление перекисного окисления липидов в ткани печени. Установлено, что уровень малонового диальдегида (МДА) в гомогенате печени увеличивался с  $0,31 \pm 0,03$  нМ МДА/мг белка до  $0,71 \pm 0,05$  нМ ( $p < 0,001$ ). Одновременно происходило снижение активности антиоксидантных ферментов печени. Активность супероксиддисмутазы (СОД) снижалась с  $9,61 \pm 0,88$  до  $1,51 \pm 0,38$  АЕД (активность в единицах действия) на мг белка ( $p < 0,001$ ). Активность каталазы также снижалась с  $5,33 \pm 0,39$  до  $2,38 \pm 0,07$  нМ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/1 мг белка · сек ( $p < 0,001$ ). Таким образом, интоксикация четыреххлористым углеродом снижает активность как СОД, так и каталазы, что и проявляется, очевидно, в

повышении перекисного окисления липидов. В опытах по изучению влияния на этот процесс силибохола в сравнении с влиянием легалона в качестве контроля были взяты крысы, получавшие в течение 6 сут один четыреххлористый углерод.

Полученные результаты свидетельствуют, что силибохол в дозе 25 мг/кг статистически достоверно снижал перекисное окисление липидов в 2,2 раза, в то время как легалон снижал его в 1,4 раза. Оба препарата — и силибохол, и легалон повышали активность супероксиддисмутазы в 4,5 и 4,0 раза соответственно. Активность каталазы также повышалась в 3,5 раза при действии силибохола и в 4,5 раза при действии легалона [78].

Таким образом, силибохол является препаратом, обладающим более выраженным антиоксидантным действием по сравнению с таковыми свойствами у легалона, особенно в плане влияния на уровень МДА ( $0,29 \pm 0,03$  нМ МДА/мг белка). Очевидно, этот эффект является выражением гепатопротекторного действия силибохола и легалона, препятствующих поражению печени. В то же время опыты проливают свет и на механизм этого явления, который связан, очевидно, с повышением активности супероксиддисмутазы и каталазы. Эти ферменты инактивируют такие активные формы кислорода, как супероксидный радикал и перекись водорода [153]. При этом не происходит столь интенсивной перекисидации липидов, в том числе липидов мембран клеток, и нарушения структуры печеночной ткани. Отсюда и приложимость термина “гепатопротекторное действие” к эффекту препаратов на основе плодов расторопши пятнистой, в том числе силибохола.

При разработке комбинированного препарата “Силибохол” на основе плодов расторопши пятнистой нами были востребованы как свойства самого базового растения, так и эффекты введенных в пропись других видов ЛРС, усиливающих и дополняющих гепатопротекторными свойствами спектр фармакологической активности лексредства. Тем самым была реализована идея комплексного воздействия препарата на организм человека.

Опыт клинических наблюдений при лечении больных с диагнозом хронический активный вирусный гепатит В — (6 больных), хронический персистирующий вирусный гепатит В (4 пациента), хронический вирусный гепатит С (2 пациента) с использованием силибохола показывает, что у 60 % пациентов нормализуются размеры печени, у 66 % и 58 % больных соответственно нормализуются показатели АлАТ и тимоловая проба [112]. У всех больных этой группы показатель билирубина был в норме до и после лечения. Следует отметить, что используемый препарат “Силибохол” практически во всех случаях по своей эффективности превосходит препарат “Карсил”, в случае которого степень нормализации биохимических показателей и размеров печени в аналогичных группах больных не превышает в среднем 30 – 40 %. В ходе исследования препарата в рекомендуемых дозах (препарат назначали больным в период спада желтухи) по-

бочные явления не наблюдались, противопоказания не выявлены. Учитывая преимущества исследуемого препарата по сравнению с карсилом в плане влияния на такие важные биохимические показатели, как АлАТ, билирубин, тимоловая проба, следует считать целесообразным включение в схему лечения острых и хронических вирусных гепатитов (в период поздней реконвалесценции) силибохола в качестве эффективного отечественного гепатопротекторного лекарственного средства.

При разработке комбинированных препаратов на основе плодов расторопши пятнистой нами принимался во внимание положительный опыт клинического применения таких зарубежных лекарственных средств, как гепатофальк, галстена, холафлюкс, гепабене и др. [44, 45, 94]. На наш взгляд, как тенденцию следует рассматривать методологический подход, реализованный в данных препаратах и предполагающий сочетание субстанций из плодов расторопши пятнистой и травы чистотела большого.

В этом отношении имеются объективные предпосылки для создания подобных отечественных препаратов. Разработанное нами новое лекарственное средство “Настойка чистотела” предложено не только в качестве самостоятельного противовоспалительного препарата, но и как субстанция для производства целой серии комбинированных препаратов (силидон, силидон-Ф, силидон-М), включающих также экстракт расторопши жидкий [43, 66]. В данных препаратах нами реализовано стремление усилить желчегонные, спазмолитические, противовоспалительные и анальгетические свойства.

С учетом современных тенденций в области фармакогнозии [71], нами разработана технология комплексной переработки сырья, позволяющая получать как монопрепараты (экстракт расторопши жидкий, порошок нативных и обезжиренных плодов расторопши пятнистой, масло расторопши и др.), так и комбинированные гепатопротекторные и регенерирующие лекарственные средства.

Разработанные новые гепатопротекторные лекарственные средства, в частности, “Экстракт расторопши жидкий” и “Силибохол”, будучи в 10 – 15 раз дешевле зарубежных аналогов, превосходят их по своей фармакотерапевтической активности. Так, расчеты показывают, что стоимость курса лечения с использованием экстракта расторопши жидкого составляет на сегодня около 10 руб., тогда как в случае карсила и легалона — 120 и 280 руб. соответственно [43, 66]. Следовательно, разработанные гепатопротекторы отвечают важнейшим требованиям фармакоэкономики, так как сочетают в себе высокую эффективность, безопасность и невысокую себестоимость курса лечения.

Таким образом, внедрение в медицинскую практику разработанных препаратов позволит, с одной стороны, рационально использовать промышленную сырьевую базу расторопши пятнистой, а с другой, — расширить ассортимент отечественных гепатопротекторов и, следовательно, существенным образом улучшить лекарственное обеспечение населения эффективными и до-

ступными по стоимости гепатопротекторными и биоантиоксидантными лекарственными средствами, в которых остро нуждается практическое здравоохранение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. К. Ф. Блинова, Г. П. Яковлев (ред.), *Ботанико-фармакогно-стический словарь*, Высшая школа, Москва (1990).
2. Д. А. Муравьева, *Тропические и субтропические лекарст-венные растения*, Медицина, Москва (1983).
3. Д. А. Муравьева, *Фармакогнозия*, Медицина, Москва (1991).
4. Л. М. Беленовская, В. В. Корхов, М. Н. Мац и др. (ред), *Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их хи-мический состав, использование; Семейство Asteraceae (Compositae)*, Наука, Санкт-Петербург (1993).
5. В. В. Беликов, *Раст. ресурсы*, Т. 21, вып. № 3, 350 – 358 (1985).
6. В. А. Быков, В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная и др., *Поиск, разработка и внедрение новых лекарственных средств и организационных форм фармацевтической деятельности: Материалы докладов Международной научной конферен-ции*, Томск (2000), сс. 210 – 212.
7. В. А. Куркин, *Фенилпропаноиды — перспективные природ-ные биологически активные соединения*, СамГМУ, Самара (1996).
8. L. Merlini, A. Zanarotti, A. Pelter, et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, № 16, 695 (1979).
9. G. Vogel, in: *New Natural Products and Plant Drugs with Phar-macological, Biological or Therapeutical activity*, Springer Ver-lag, Berlin – Heidelberg – New York (1977), pp. 249 – 265.
10. G. Gross and W. Haase, *Medicinische Welt*, 22(35/71), 1350 – 1354 (1971).
11. G. Hähn, H. D. Lahmann, M. Kürten, et al., *Arzneim. —Forsch. (Drug Res.)*, **18**(6), 698 – 704 (1968).
12. R. Hänsel, M. Kaloga, and A. Pelter, *Tetrahedron Let.*, № 26, 2241 – 2244 (1976).
13. R. Hänsel and A. Pelter, *Chemische Berichte*, **108**(5), 1482 – 1501 (1975).
14. R. Hänsel and G. Schopflin, *Tetrahedron Let.*, № 37, 3645 – 3648 (1967).
15. R. Hänsel, J. Schulz, and A. Pelter, *J. Chem. Soc. Chem. Com-mun*, № 3, 195 – 196 (1972).
16. R. Hänsel, J. Schulz, A. Pelter, et al., *Tetrahedron Let.*, № 51, 4417 – 4420 (1969).
17. H. Hikino, Y. Kiso, and H. Wagner, *Planta Med.*, **50**(3), 248 – 250 (1984).
18. B. Janiak and R. Hansel, *Planta Med.*, **8**(1), 71 – 84 (1960).
19. B. Janiak, B. Kessler, W. Kunz, et al., *Arzneim. —Forsch. (Drug Res.)*, **23**(9), 1322 – 1326 (1973).
20. B. Tuchweber, W. Trost, M. Salas, et al., *Toxicol. Appl. Phar-macol.*, **38**(3), 559 – 570 (1976).
21. G. Vogel, *Arzneim. —Forsch. (Drug Res.)*, **18**(6), 1063 – 1064 (1968).
22. G. Vogel, J. Temme, *Arzneim. —Forsch. (Drug Res.)*, **19**(4), 613 – 615 (1969).
23. G. Vogel, W. Trost, R. Braatz, et al., *Arzneim. —Forsch. (Drug Res.)*, **25**(1), 82 – 89 (1975).
24. G. Vogel, W. Trost, *Arzneim. —Forsch. (Drug Res.)*, **25**(3), 392 – 393 (1975).
25. G. Vogel, in: *Flavonoids and Bioflavonoids*, Akademiai Kiado, Budapest (1982), pp. 461 – 474.
26. H. Wagner, L. Hörhammer, and R. Münster, *Arzneim. —Forsch. (Drug Res.)*, **18**(6), 688 – 696 (1968).
27. H. Wagner, L. Hörhammer, and R. Münster, *Naturwissenschaft-ten*, **52**(11), 305 (1965).
28. H. Wagner, L. Hörhammer, and O. Seligmann, et.al., *Tetrahed-ron Let.*, № 22, 1895 – 1899 (1971).
29. H. Wagner, in: *Recent Flavonoids Research.*, Akademiai Kiado, Budapest (1973), pp. 51 – 68.
30. H. Wagner, P. Diesel, and M. Seitz, *Arzneim. —Forsch. (Drug Res.)*, **24**(4), 466 – 471 (1974).
31. H. Wagner, O. Seligmann, M. Seits, et.al., *Z. Naturforschung*, **31B**(6), 876 – 884 (1976).
32. H. Wagner, V. M. Chari, M. Seitz, et.al., *Tetrahedron Let.*, № 4, 381 – 384 (1978).
33. H. Wagner, *Pharmazeutische Biologie. Drogen und ihre Inhal-tsstoffe*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York (1993).
34. В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная, *Химия природ. соедин.*, № 1, 11 – 34 (1987).
35. В. А. Куркин, *Автореф. дис. докт. фармац. наук*, Москва (1991).
36. E. Leng-Peschlov and A. Streng-Hesse, *Z. Phytotherapie*, **11**(2), 50 – 58 (1991).
37. А. И. Багинская, В. К. Колхир, В. И. Глызин и др., *II Рос-сийский национальный конгресс “Человек и лекарство”*. Те-зисы докладов, “Фармединфо”, Москва (1995), сс. 229 – 230.
38. В. И. Глызин, Н. В. Тареева, В. Н. Давыдова и др., *Традици-онная медицина и питание: теоретические и практические аспекты: Материалы I Международного научного конгресса*, Институт традиционных методов лечения МЗ РФ и др., Москва (1994), с. 152.
39. В. И. Глызин, С. А. Вичканова, В. К. Колхир и др., *I Рос-сийский национальный конгресс “Человек и лекарство”*. Те-зисы докладов, РЦ “Фармединфо”, Москва (1995), с. 233.
40. В. А. Егоров, В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная и др., *V Рос-сийский национальный конгресс “Человек и лекарство”*. Тези-сы докладов, Москва (1998), с. 341.
41. В. А. Егоров, Л. В. Мошкова, В. А. Куркин и др., *Фарма-ция*, **48**(6), 23 – 25 (1999).
42. В. А. Егоров, Л. В. Мошкова, В. А. Куркин и др., *VII Рос-сийский национальный конгресс “Человек и лекарство”*. Тези-сы докладов, Москва (2000), с. 460.
43. В. А. Егоров, Л. В. Мошкова, В. А. Куркин и др., *Гепато-протекторные и иммуностропные лекарственные средст-ва: состояние и перспективы фармацевтического рынка (монография)*, СамГМУ, Самара (2000).
44. *Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия ле-карств*, РЛС-2000, Москва (2000).
45. *Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник*, ОВРЕЕ-АстраФармСервис, Москва (2000).
46. В. А. Куркин, *Программа по курсу “Основы фитотера-пии” (для студентов медицинских институтов, слушате-лей ФПК и ФУВ)*, Самара (1992).
47. D. A. Whiting, *J. Prod. Reports*, **4**(5), 499 – 525 (1987).
48. В. А. Куркин, В. В. Косарев, Е. В. Авдеева и др., *Здоровый образ жизни — системный подход: Тезисы докладов V Все-российской научно-практической конференции серии “Эко-логия и здоровье человека”*, Самара (1998), сс. 106 – 108.
49. A. Arnone, L. Merlini, and A. Zanarotti, *T. C. S. Chem. Com.*, № 16, 696 – 697 (1979).
50. A. Pelter and R. Hänsel, *Chem. Ber.*, **Vol. 108**, 790 – 802 (1975).
51. R. Schroll and H. Becker, *Planta Med.*, **32**(1), 27 – 32 (1977).
52. M. Kaloga, *Z. Naturforsch.*, **36B**(2), 262 – 265 (1981).
53. I. Szilagyí and P. Tetenyi, *Herba Hungarica*, **17**(3), 65 – 73 (1978).
54. I. Szilagyí, P. Tetenyi, S. Antus, et al., *Planta Med.*, **43**(2), 121 – 127 (1981).
55. T. Takemoto, S. Ikegawa, and K. Nomoto, *Yakugaku Zasshi*, **95**(8), 1017 – 1021 (1975).
56. Г. В. Симонова, *Автореф. дис. канд. фармац. наук*, Москва (2000).
57. M. Bandopadhyay, N. P. Pardeshi, and T. R. Seshadri, *Ind. J. Chem.*, **10**(8), 808 – 809 (1972).
58. M. Fibig and H. Wagner, *Planta Med.*, **51**(4), 310 – 313 (1984).
59. В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная, Е. В. Авдеева и др., *Раст. ресурсы*, **32**(3), 80 – 87 (1996).
60. G. Stieber, I. Szilagyí, and P. Tetenyi, *Herba Hungarica*, **16**(2), 55 – 75 (1977).

61. Л. Т. Бондаренко, А. А. Кирьянов, М. Е. Перельсон, *Хим.-фарм. журн.*, **14**(4), 57 – 60 (1980).
62. М. Симова, Т. Пангарова, *Фармация* (София), **30**(1), 39 – 42 (1980).
63. В. В. Беликов, Н. Т. Оболенцева, *Четвертый Всесоюзный симпозиум по фенольным соединениям: Тезисы докладов*, 2 Секция, Фан, Ташкент (1982), с. 12.
64. *Deutsches Arzneibuch. 10 Ausgabe (DAB 10)*, Deutscher Apotheker Verlag, Berlin (1991).
65. H. Wagner and S. Bladt, *Plant Drug Analysis. A Thin Layer Chromatography Atlas*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1995).
66. В. А. Егоров, Л. В. Мошкова, В. А. Куркин и др., *Современные тенденции в области создания и использования гепатопротекторных препаратов на основе сырья расторопши пятнистой*, Самара (2000).
67. Г. Г. Запесочная, В. А. Куркин, III *Международная конференция “Экологическая патология и ее фармакокоррекция”*: Тезисы докладов, Ч. 2, Чита (1991), с. 23.
68. R. Szilajtis-Obieglo and K. Kowalewska, *Herba Hungarica*, **30**(1), 28 – 34 (1984).
69. Г. Г. Запесочная, В. А. Куркин, *Проблемы стандартизации и контроля качества лекарственных средств: Тезисы конференции, посвященной XX-летию ГНИИСКЛС*, Т. 2, Ч. 1, Москва (1991), с. 17.
70. И. А. Самылина, *Традиционная медицина и питание: теоретические и практические аспекты: Материалы I Международного научного конгресса*, Институт традиционных методов лечения МЗ РФ и др., Москва (1994), с. 152.
71. И. А. Самылина, И. С. Грицаенко, Н. К. Горчакова, *Современные аспекты изучения лекарственных растений: Научные труды*, Т. 34, Москва (1995), сс. 3 – 6.
72. G. Tittel and H. Wagner, *Planta Med.*, **32A**(1), 51 – 52 (1977).
73. G. Tittel and H. Wagner, *J. Chromatography*, Vol. 135, 499 – 501 (1977).
74. G. Tittel and H. Wagner, *J. Chromatography*, Vol. 153, 227 – 232 (1978).
75. А. И. Венгерский, В. С. Чучалин, Е. А. Морокова и др., *Фармакол. и токсикол.*, **50**(5), 67 – 69 (1987).
76. А. Д. Гордиенко, *Фармация*, **39**(3), 75 – 78 (1990).
77. П. Я. Григорьев, Н. Н. Харьковский, Э. П. Яковленко, *Клиническое значение препарата легалон*, Москва (1981), сс. 124 – 128.
78. А. А. Лебедев, Е. А. Батаков, В. А. Куркин и др., *Раст. ресурсы*, **37**(2), 69 – 75 (2001).
79. Н. П. Скакун, И. П. Мосейчук, И. Ю. Степанова, *Фармация*, **36**(6), 13 – 17 (1987).
80. G. Poser, *Arzneim. —Forsch. (Drug Res.)*, **21**(8), 1209 – 1212 (1971).
81. H. M. Rauen and H. Schrieber, *Arzneim. —Forsch. (Drug Res.)*, **21**(8), 1201 – 1205 (1971).
82. В. С. Гуревич, К. Н. Контрощиков, Л. В. Шаталина, *Лаб. дело*, № 4, 44 – 47 (1990).
83. В. К. Кольтовер, *Успехи геронтологии*, Вып. 2, 37 – 42 (1998).
84. М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Т. Майорова, *Лаб. дело*, № 1, 16 – 19 (1988).
85. С. М. Николаев, *Растительные лекарственные препараты при повреждении гепатобилиарной системы*, Наука, Новосибирск (1992), сс. 46 – 119.
86. E. Bosisio, C. Benelli, and O. Pirola, et al., *Pharmacol. Res.*, Vol. 25, 147 – 154 (1992).
87. A. Desplaces, J. Choppin, and G. Vogel, et al., *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, **25**(1), 89 – 96 (1975).
88. J. Sonnenbichler, J. Mattersberger, F. Machicao, et al., in: *Flavonoids and Bioflavonoids*, Akademiai Kiado, Budapest (1982), pp. 475 – 478.
89. G. Weil and M. Frimmer, *Arzneim. —Forsch. (Drug Res.)*, **20**(6), 862 – 863 (1970).
90. R. Campos, A. Garido, R. Guerra, et al., *Planta Med.*, **55**(3), 417 – 419 (1989).
91. V. Kren, A. Minghetti, P. Sedmera, et al., *Phytochemistry*, **47**(2), 217 – 320 (1998).
92. H. Wagner and P. Wolff (eds.), *New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological and Biological or Therapeutical Activity*, Springer-Verlag, Berlin (1977).
93. Л. И. Драник, Л. Г. Долганенко, В. В. Беликов и др., А.с. 603386 (СССР), *Бюл. изобрет.*, № 15 (1978).
94. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства: В 2-х томах*, Т. 1, 14-е изд., Новая волна, Москва (2000).
95. О. Е. Правдивцева, *Автореф. дис. канд. фармац. наук*, Москва (2001).
96. Е. В. Ахтемиров, В. А. Куркин, А. А. Лебедев и др., Патент РФ 2129873, *Бюл. изобрет.*, № 13 (1999).
97. В. А. Куркин, А. А. Лебедев, Е. В. Авдеева и др., Патент РФ 2102999, *Бюл. изобрет.*, № 3 (1998).
98. В. А. Куркин, А. А. Лебедев, Е. В. Авдеева и др., Патент РФ 2139724, *Бюл. изобрет.*, № 29 (1999).
99. В. А. Куркин, А. А. Лебедев, Е. В. Авдеева и др., Патент РФ 2139722, *Бюл. изобрет.*, № 29 (1999).
100. Р. Мадаус, К. Герлер, В. Молльс, А.с. 1433391 (СССР), *Бюл. изобрет.*, № 30 (1988).
101. П. Г. Мизина, В. А. Быков, В. А. Куркин, *Поиск, разработка и внедрение новых лекарственных средств и организационных форм фармацевтической деятельности: Материалы докладов Международной научной конференции*, Томск (2000), сс. 229 – 230.
102. И. Силадьи, Е. Тёрёк, Д. Штибер, А.с. 598544 (СССР), *Бюл. изобрет.*, № 10 (1978).
103. Е. В. Авдеева, В. А. Куркин, А. А. Лебедев и др., *V Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”*, Тезисы докладов, Москва (1998), с. 341.
104. В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная, Е. В. Авдеева и др., *Современные аспекты изучения лекарственных растений*, Научные труды НИИФ, Т. 34, Москва (1995), сс. 151 – 157.
105. В. А. Куркин, *Современные аспекты изучения лекарственных растений*, Научные труды НИИФ, Т. 34, Москва (1995), сс. 81 – 86.
106. В. А. Куркин, В. В. Косарев, Г. Г. Запесочная и др., *Современные состояние и перспективы научных исследований в области фармации: Тезисы докладов научно-практической конференции, посвященной 25-летию фармацевтического факультета Самарского государственного медицинского университета*, Самара (1996), сс. 136 – 138.
107. В. А. Куркин, М. Ф. Сенцов, Е. В. Авдеева и др., *Самарский медицинский архив*, № 1, 71 – 76 (1996).
108. В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная, Е. В. Авдеева и др., *Актуальные проблемы фармацевтической химии. Научные труды НИИФ*, Т. 35, Москва (1996), сс. 164 – 174.
109. В. А. Куркин, В. В. Косарев, Г. Г. Запесочная и др., *Современные состояние и перспективы научных исследований в области фармации. Тезисы докладов научно-практической конференции, посвященной 25-летию фармацевтического факультета Самарского государственного медицинского университета*, Самара (1996), сс. 136 – 138.
110. В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная, Е. В. Авдеева и др., *Современные состояние и перспективы научных исследований в области фармации. Тезисы докладов научно-практической конференции, посвященной 25-летию фармацевтического факультета Самарского государственного медицинского университета*, Самара (1996), сс. 138 – 141.
111. В. А. Куркин, А. Г. Иванова, А. И. Мисетов и др., *Современные состояние и перспективы научных исследований в области фармации. Тезисы докладов научно-практической конференции, посвященной 25-летию фармацевтического факультета Самарского государственного медицинского университета*, Самара (1996), сс. 265 – 267.
112. В. А. Куркин, *Современные состояние и перспективы научных исследований в области фармации. Тезисы докладов научно-практической конференции, посвященной 25-летию фармацевтического факультета Самарского государственного университета*, Самара (1996), сс. 265 – 267.

- дарственного медицинского университета, Самара (1996), сс. 134 – 135.
113. Куркин В. А., *III Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”*. Тезисы докладов, РЦ “Фармединфо”, Москва (1996), с. 149.
  114. В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная, Е. В. Авдеева и др., *III Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”*: Тезисы докладов, РЦ “Фармединфо”, Москва (1996), с. 312.
  115. В. А. Куркин, А. А. Лебедев, Г. Г. Запесочная и др., *Экология и здоровье человека: Тезисы докладов IV научно-практической конференции с международным участием*, Самара (1997), сс. 194 – 196.
  116. В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная, А. А. Лебедев и др., *Самарский медицинский архив*, № 5, 40 – 42 (1997).
  117. В. А. Куркин, А. А. Лебедев, Г. В. Симонова и др., *Здоровый образ жизни — системный подход: Тезисы докладов V Всероссийской научно-практической конференции серии “Экология и здоровье человека”*, Самара (1998), сс. 109 – 111.
  118. В. А. Куркин, А. А. Лебедев, В. В. Косарев и др., *V Международная конференция “Биоантиоксидант”*, Москва (1998), сс. 52 – 53.
  119. В. А. Куркин, А. А. Лебедев, Г. Г. Запесочная и др., *Int. J. on Immunorehabilitation*, № 8, 12 (1998).
  120. В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная, А. А. Лебедев и др., *VI Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”*: Тезисы докладов, Москва (1999), сс. 430 – 431.
  121. В. А. Куркин, А. А. Лебедев, Г. Г. Запесочная и др., *Современные тенденции развития фармации. Тезисы докладов научно-практической конференции, посвященной 80-летию фармацевтической службы Самарской области, Самарского государственного медицинского университета и Самарского аптечного склада*, Самара (1999), сс. 11 – 15.
  122. В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная, А. А. Лебедев и др., *Фармация в XXI веке: инновации и традиции: Тезисы докладов Международной конференции, С.-Петербург* (1999), сс. 170 – 171.
  123. В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная, А. А. Лебедев и др., *Материалы 6-го Международного конгресса “Экология и здоровье человека”*, Самара (1999), сс. 123 – 124.
  124. В. А. Куркин, А. А. Лебедев, Г. Г. Запесочная и др., *VII Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”*. Тезисы докладов, Москва (2000), с. 514.
  125. В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная, Е. В. Авдеева и др., *Поиск, разработка и внедрение новых лекарственных средств и организационных форм фармацевтической деятельности: Материалы докладов Международной научной конференции*, Томск (2000), сс. 40 – 42.
  126. А. А. Лебедев, Л. В. Симерзина, П. А. Лебедев, Патент РФ 2014840, *Бюл. изобрет.*, № 12 (1994).
  127. П. Г. Мизина, Е. В. Авдеева, А. И. Мисетов и др., *Научно-практическая конференция “Современное состояние и перспективы научных исследований в области фармации”*, посвященной 25-летию фармацевтического факультета СамГМУ: Тезисы докладов, Самара (1996), сс. 54 – 55.
  128. П. Г. Мизина, В. А. Куркин, Н. П. Гурина и др., *Экология и здоровье человека: Тезисы докладов IV научно-практической конференции с международным участием*, Самара (1997), сс. 198 – 199.
  129. П. Г. Мизина, В. А. Куркин, В. В. Косарев и др., Патент РФ 2155071, *Бюл. изобрет.*, № 24 (2000).
  130. С. В. Первушкин, В. А. Куркин, А. А. Суздальцев, *Современные тенденции развития фармации. Тезисы докладов научно-практической конференции, посвященной 80-летию фармацевтической службы Самарской области, Самарского государственного медицинского университета и Самарского аптечного склада*, Самара (1999), сс. 68 – 69.
  131. V. A. Kurkin, A. A. Lebedev, G. G. Zapesochnaya, et al., *Archives of Pharmacology*, Vol. 358 (suppl. 2), № 1, 51-59 (1998).
  132. V. A. Kurkin, A. A. Lebedev, G. G. Zapesochnaya, et al., in: *Polyphenols Communications 98. XIXth International Conference on Polyphenols*, France, Vol. 1, (1998), pp. 29 – 30.
  133. В. А. Егоров, Л. В. Мошкова, В. А. Куркин, *Здоровый образ жизни — системный подход. Тезисы докладов V Всероссийской научно-практической конференции серии “Экология и здоровье человека”*, Самара (1998), сс. 104 – 105.
  134. K. Flora, M. Hann, H. Rosen, et al., *Am. J. Gastroenterology*, **93**(2), 139 – 143 (1998).
  135. M. Frimmer, V. Eckermann, D. Hegner, et al., *Z. Naturforschung*, **24B**(9), 1204 (1969).
  136. M. Gabor, in: *Flavonoids and Bioflavonoids*, Akademiai Kiado, Budapest (1982), pp. 363 – 401.
  137. R.-D. Schopen, O.-R. Lange, C. Panne, et al., *Medicinische Welt*, **20**(15/69), 888 – 893 (1969).
  138. A. Pares, R. Planas, M. Torres, et al., *J. Hepatology*, **28**(4), 615 – 621 (1998).
  139. D. Platt and B. Schnorr, *Arzneim. —Forsch. (Drug Res.)*, **21**(8), 1206 – 1208 (1971).
  140. R. Flisiak and D. Prokopowicz, *Hepato-Gastroenterology*, **44**(17), 1419 – 1425 (1997).
  141. G. Boigk, L. Stroedter, H. Herbst, et al., *Hepatology*, **26**(3), 643 – 649 (1997).
  142. А. А. Суздальцев, В. А. Куркин, Н. Г. Юрченко и др., *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, **9**(1), 46 (1999).
  143. С. В. Козлов, В. А. Куркин, Т. Г. Золотарева и др., *Здоровый образ жизни — системный подход. Тезисы докладов V Всероссийской научно-практической конференции серии “Экология и здоровье человека”*, Самара (1998), сс. 65 – 68.
  144. С. В. Козлов, В. А. Куркин, Т. Г. Золотарева и др., *Элементы клинической онкологии: Сборник научных работ*, Ю. И. Малышев, В. М. Сухарев (ред.), Самара (1999), сс. 52 – 59.
  145. В. В. Косарев, А. В. Жестков, В. А. Куркин и др., *Здоровый образ жизни — системный подход. Тезисы докладов V Всероссийской научно-практической конференции серии “Экология и здоровье человека”*, Самара (1998), сс. 129 – 131.
  146. Ф. Н. Гильмиярова, В. М. Радомская, *Постижение сути. Экология, эконатология, натурсил*, Самара (1997).
  147. F. Kaczmarek and K. Mrugasiewicz, *Herba Polonica*, **21**(2), 213 – 215 (1975).
  148. А. И. Багинская, С. Я. Соколов, Т. И. Городнюк и др., *Результаты и перспективы научных исследований в области создания лекарственных средств из растительного сырья. Тезисы докладов Всесоюзной конференции*, Москва (1985), сс. 127 – 128.
  149. А. И. Сырчина, А. Г. Горшков, В. В. Щербаков и др., *Химия природ. соедин.*, № 2, 182 – 186 (1992).
  150. P. Ferenci, B. Dragosics, H. Dittrich, et al., *J. Hepatology*, Vol. 9, 105 – 113 (1989).
  151. V. Kreeman, N. Skottova, D. Walterova, et al., *Planta Med.*, **64**(2), 138 – 142 (1998).
  152. W. H. Mennicke, *Arzneim. —Forsch. (Drug Res.)*, **25**(8), 1205 – 1206 (1975).
  153. Э. Н. Коробейникова, *Лаб. дело*, № 7, 8 – 10 (1989).

Поступила 03.09.02