

# Ostropest plamisty – stare/nowe panaceum

## Milk Thistle – an old / new panaceum

### Streszczenie:

Ostropest plamisty, *Silybum marianum* (L.) Gaertn. wykorzystywany jest w ziołolecznictwie od wieków. Aktywność biologiczną wykazuje ekstrakt z łupin owoców ostropestu zawierający złożony kompleks flawonolignanów – sylimarynę. Preparaty zawierające te wyciągi są powszechnie stosowane w terapii wątroby jako środki wspomagające jej regenerację oraz jako preparaty poprawiające wydzielanie żółci i trawienie. Nowe badania wskazują także na możliwość zastosowania sylimaryny w terapii chorób metabolicznych czy nowotworów.

### Słowa kluczowe:

sylymaryna, sylibina, ostropest plamisty, choroby wątroby, cukrzyca, komórki nowotworowe

### Abstract:

Milk thistle, *Silybum marianum* (L.) Gaertn. is a herb known in natural medicine for centuries. Main active ingredient is an extract of fruit rinds of milk thistle containing silymarin - a flavonolignans complex. Drugs containing the extract are used in treatment of liver and biliary disorders and has been used to improve digestion and increase bile secretion. New studies indicated that beneficial action of silymarin allow to use it in therapy of metabolic diseases and cancer treatment.

### Key words:

silymarin, silybin, milk thistle, liver diseases, diabetes, cancer cells



mgr Róża Sawczuk

dr hab. n. farm. **Wojciech Miłtyk**  
Samodzielna Pracownia Analizy Leków  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

olej z nasion ostropestu charakteryzuje się wysoką zawartością kwasu linolowego (50 proc.) należącego do grupy kwasów omega-6. Uwaga naukowców od lat skierowana jest na sylimarynę, stanowiącą ok. 1,5-3 proc. surowca roślinnego. Jest to kompleks flawonolignanów w skład którego wchodzi m. in.: sylibina, izosylibina, sylikrystyna, sylidianina, dehydrosylibina, desoksylsylikrystyna, deoksylsyidianina, sylandrina, sylimonina, sylihermina i neosylihermina oraz flawonoid – taksyfolina. Sylibina, izosylibina oraz sylikrystyna, stanowiące główne składniki, występują w postaci mieszanin izomerów, przy czym najsilniejszym działaniem odznacza się sylibina, stanowiąca ok. 50-70 proc. sylimaryny.

### Aktywność biologiczna sylimaryny

#### \* Wpływ na wątrobę

Złożoność zachodzących w wątrobie procesów wynika z podstawowej funkcji tego narządu: filtracji krwi. W wyniku tej czynności wątroba jest nieustannie narażana na uszkodzenia wynikające z zatruc substancjami szkodliwymi

Zatwierdzono do opublikowania: luty 2016 r.

Ostropest plamisty, *Silybum marianum* (L.) Gaertn., ang. *milk thistle* – mleczyński oset jest jednoroczną rośliną należącą do rodziny astrowatych (*Asteraceae*), o budowie morfologicznej zbliżonej do ostu. Charakterystyczną cechą tego gatunku są liście pokryte nierównymi, białymi plamami. Według legendy plamy te powstały z kropel mleka Maryi, które upadły na ostropest podczas karmienia Jezusa. Od imienia Matki Boskiej wywodzi się też jego nazwa gatunkowa – *marianum*.

Działanie lecznicze mleczyńskiego ostu znane było już w starożytności. Pierwsze wzmianki o ostropeście pojawiają się w dziełach Teofrasta z Eresos (370 - 287 p.n.e.), greckiego filozofa i uczonego uznawanego za ojca botaniki, który jako pierwszy użył nazwy ostropestu – akorna (gr. *ακοννα*) oznaczającego „mleczyński oset”. Dioskorydes (40-90 r. n.e.) oraz Pilinusz Starszy (23-79 r.

n.e.) opisują korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania jego wyciągów, dotyczące przede wszystkim poprawy przepływu żółci w organizmie. Działanie ostropestu zostało opisane ponadto w dziele Hildegardy z Bingen – patronki naukowców, a także uznanej uzdrowicielki. Wspominają o nim również ceniony angielski zielarz John Gerard oraz botanik Nicholas Culpeper. Szwajcarski fizjolog Albrecht von Haller uznawał ostropest za lekarstwo na choroby wątroby już w XVI wieku, jednak oficjalnie zaczęto go stosować dopiero w 1969 r.

Roślina ta zapisała się w historii medycyny i zielarstwa dzięki swoim owocom – niewielkim, szarobrazowym niełupkom. Zawierają one sylimarynę, fitosterole, flawonoidy, garbniki, białka i aminy biogenne (histaminę, tyraminę), kwasy organiczne, śluz, witaminy C i K, cukry oraz sole mineralne. Ponadto

dla organizmu oraz na działanie pasywnych wirusów. Wątroba, jako swoiste centrum biochemiczne organizmu, odpowiada m.in. za syntezę żółci, heparyny, czynników krzepnięcia krwi, insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF), szeregu enzymów, metabolizm węglowodanów i aminokwasów. Zrozumiałe jest więc zainteresowanie badaczy lekami o właściwościach wspomagających i regenerujących ten narząd. Rośliną wykazującą wymienione cechy jest ostropest plamisty. Zawarta w nim sylimaryna odznacza się bardzo szerokim spektrum pozytywnego działania na komórkę wątroby.

**Na mechanizm hepatoprotekcyjnego działania sylimaryny składają się:**

- dezaktywacja wolnych rodników oraz zwiększanie biosyntezy glutationu w komórkach, co prowadzi do hamowania procesu peroksydacji lipidów
- zwiększanie zdolności regeneracyjnej komórek wątroby
- zmiana struktury i uszczelnianie błony komórkowej hepatocytów, co zapobiega wnikaniu do komórki ksenobiotyków, w tym silnych trucizn, np. toksyn zawartych w grzybach rodzaju *Amanita*

Wykazano, iż sylibina – główny składnik sylimaryny, chroni hepatocyty również przed działaniem etanolu, tetrachloru węgla, tioacetamidu, acetaminofenu, talu, D-galaktozaminy oraz cis-platyny. Ponadto sylibina wpływa na procesy zapalne oraz fibrogenezę, redukując wydzielanie transaminaz, komórek-T, prozapalnych cytokin oraz płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF). Zahamowanie aktywności wymienionych czynników przez sylibinę wpływa na poprawę stanu chorych na chroniczne oraz ostre zapalenie wątroby i osób z marskością wątroby. Badania z 2007 roku wykazały, iż sylimaryna spowalnia replikację jednego ze szczepów wirusa HCV w komórkach raka wątrobowokomórkowego. Daje to nadzieję na nowe możliwości terapii dla nosicieli wirusa, gdyż zakażenie wirusem HCV jest jednym z czynników wysokiego ryzyka wystąpienia tego typu nowotworu. Zaobserwowano także, iż u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C,

przyjmujących preparat z sylimaryną, dużo rzadziej dochodziło do wystąpienia marskości wątroby oraz raka wątrobowokomórkowego. Zanotowano jednakże, iż przyjmowanie sylimaryny nie wpływało na wiremę u badanych osób.

#### \* *Wpływ na nerki*

Zbadano wpływ flawonolignanów ostropestu plamistego na komórki nerki afrykańskich małp zielonych. Sylibina (kompleks izomerów sylibiny) i sylikrystyna wykazały właściwości stymulujące biosyntezę białka, DNA, szybkość proliferacji komórek oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej w komórkach nerkowych. Okazało się również, iż inne komponenty sylimaryny: izosylibina i sylidianina nie wykazują aktywności względem wymienionych parametrów. W doświadczeniach *in vitro* na komórkach nerkowych uszkodzonych np. przez paracetamol, cisplatynę czy winkrystynę wykazano, że poprzez podawanie sylibiny przed lub po urazie indukowanym wymienionymi środkami można zmniejszyć lub całkowicie zapobiec efektom nefrotoksyczności tych leków.

### Ostropest plamisty a choroby cywilizacyjne

#### \* *Cukrzyca*

Sylimaryna oprócz leczniczego działania w chorobach wątroby, wpływa również na glikemię. Obniża poziom trójglicerydów we krwi, poprawia komórkową oporność na insulinę oraz indukuje odbudowę komórek beta trzustki, przez co może być wykorzystywana w terapii cukrzycy. Ponadto, w opublikowanej pracy Derosa wykazał, iż przyjmowanie sylimaryny i preparatów z drzewa kurkumowego (*Berberis aristata*) przez pacjentów z wysokimi parametrami profilu lipidowego i objawami insulinooporności wydatnie obniżyło poziom glukozy, insuliny i wartość indeksu HOMA (ang. *HOMeostatic Model Assessment*). W przypadku osób nie tolerujących wysokich dawek statyn taka suplementacja pomogła uregulować badane parametry metaboliczne.

#### \* *Nowotwory*

Kancerogeneza jest procesem wieloetapowym, aktywowanym poprzez

zmiany ekspresji czynników transkrypcyjnych i białek biorących udział w proliferacji, w regulacji cyklu komórkowego, w różnicowaniu, apoptozie, angiogenezie i przerzutach komórek nowotworowych. Sylimaryna i/lub sylibina wpływają hamująco na cykl komórkowy i indukcję apoptozy poprzez ingerencję w działanie białek regulatorowych biorących udział w tych procesach. Ponadto sylimaryna wykazuje również działanie przeciwnowotworowe oraz hamujące metastazę poprzez modulację specyficznych białek komórek nowotworowych.

Przeprowadzono szereg badań dotyczących wpływu ekstraktu z ostropestu plamistego i jego flawonolignanów na różne komórki nowotworowe. Izosylibina wykazała silne działanie antyproliferacyjne na komórki raka prostaty. Wykazano również, iż sylibina znacząco zwalnia podziały komórek nowotworu raka jelita grubego poprzez zahamowanie cyklu komórkowego w wyniku obniżenia aktywności kinaz zależnych od cyklina – CDK, co może służyć za podstawę do zastosowania jej, w połączeniu ze chemioterapeutykami, w terapii. Ponadto sylibina opóźnia wzrost, blokuje cykl komórkowy oraz indukuje apoptozę zarówno drobnokomórkowego i niedrobnokomórkowego raka płuc, co wskazuje, iż może być skutecznym lekiem wspomagającym również w przypadku tego rodzaju nowotworów.

Działanie sylimaryny, oprócz indukowania apoptozy komórek różnego rodzaju nowotworów, obejmowało także szereg korzyści dla chorych w przebiegu ich leczenia. Preparaty z sylimaryną wykazywały działanie ochronne na komórki nerek, serca i wątroby, łagodziły negatywne skutki znieczuleń przedoperacyjnych, zwiększały przeżywalność pacjentów poddanych radioterapii oraz zmniejszały częstość uszkodzeń szpiku, śledziony, wątroby oraz oparzeń u pacjentów poddanych tej formie leczenia.

### Inne właściwości sylimaryny

#### \* *Działanie UV-protekcyjne*

Donesienia z 2014 roku wykazały, iż sylibina hamuje kancerogenezę komórek skóry indukowaną promieniowaniem

ultrafioletowym B (UVB). Rola sylibiny związana jest z regulacją działania interleukiny 12 (IL-12) – immunomodulującej cytokiny, która redukuje uszkodzenia DNA wywołane ultrafioletem oraz tłumi procesy apoptozy. Podawanie sylibiny zwiększało wydzielanie IL-12 w komórce, co skutkowało cofnięciem uszkodzeń DNA spowodowanych UVB oraz zahamowaniem rozwoju raka skóry. Ponadto, ze względu na przeciwzapalne i antyoksydacyjne działanie, sylimaryna znajduje zastosowanie w kosmetologii jako dodatek do filtrów UV, w terapii trądziku różowatego, w preparatach przyspieszających gojenie ran (zwłaszcza u diabetyków). Ponadto wykazuje działanie rozjaśniające skórę i włosy.

#### \* Wpływ na laktację

Prolaktyna – hormon produkowany przez przysadkę mózgową, odpowiada między innymi za stymulację produkcji mleka w okresie karmienia niemowlęcia. Zbyt niski poziom prolaktyny zaburza laktację, co prowadzi do zmniejszenia ilości pokarmu u matki karmiącej. Wyciąg z ostropestu, obok naparów z kopru włoskiego, jest od lat stosowany w celu pobudzenia laktacji u zwierząt i ludzi. Wyniki badań wło-

skiego zespołu dowodzą, iż mikronizowany ekstrakt z owoców *S. marianum* znacznie zwiększa poziom prolaktyny w osoczu samic szczurów, powodując zwiększenie produkcji mleka. Naturalny pokarm matki jest powszechnie uznawany za najkorzystniejszy dla prawidłowego rozwoju niemowląt. Zaburzenia laktacji u matek pozbawiają dziecko cennych składników odżywczych oraz czynników mających istotny wpływ na jego odporność.

#### Interakcje z lekami

Sylimaryna jest popularnym produktem ziołowym, dopuszczonym do leczenia zaburzeń czynności wątroby. Jednak niewiele jest informacji na temat interakcji z innymi lekami. Dowiedziono, iż sylimaryna obniża aktywność enzymów cytochromu P450, przez co może mieć wpływ na metabolizm niektórych leków. Stopień interakcji *sylimaryna – lek* zależy od wielu parametrów związanych z dawką obu produktów, obecnością składników modulujących rozpuszczalność oraz biodostępność leku. Udowodniono, że przyjmowanie sylimaryny zwiększa klirens metronidazolu, zmniejszając wartość stężenia maksymalnego dla tego leku. Ekstrakt

z ostropestu wykazuje podobne działanie również wobec leku przeciwdepresyjnego – trazodonu, aczkolwiek tę interakcję zaobserwowano przy przyjmowaniu bardzo wysokich dawek sylimaryny i sylibiny (odpowiednio 0,5-1 g / kg mc oraz 0,175-0,35 g / kg mc).

#### Podsumowanie

Wyciąg z ostropestu plamistego stanowi składnik najbardziej popularnych preparatów ziołowych dostępnych bez recepty (OTC). Obecnie wyciąg z ostropestu dostępny jest w postaci tabletek w preparatach jednoskładnikowych oraz w preparatach złożonych. Wieloletnie badania dotyczące działania sylimaryny dowiodły, iż oprócz działania ochronnego i detoksykującego na komórki wątroby substancja ta wykazuje również wyraźne działanie przeciwoksydacyjne, przeciwzapalne oraz przeciwnowotworowe przy jednoczesnym braku toksyczności. Warto zatem rozważyć wprowadzenie preparatów zawierających wyciągi z ostropestu plamistego do wspomagania terapii wielu poważnych schorzeń.

Adres do korespondencji:  
roza.sawczuk@umb.edu.pl

Wykaz literatury u autorów

## ODKRYCIA TECHNOLOGICZNE

# Bionanoceluloza

Trudno gojące się rany to poważny problem medyczny. Nic więc dziwnego, że nieustannie trwają prace nad otrzymaniem uniwersalnych opatrunków, które nie tylko przyspieszają gojenie, ale także sprzyjają regeneracji uszkodzonej tkanki. W polskich badaniach przoduje Gdański Uniwersytet Medyczny, w którym opracowano już kilka różnego rodzaju opatrunków. Najnowszym osiągnięciem gdańskich naukowców jest otrzymanie nanocelulozy, którą można wykorzystać m.in. w chirurgii naczyniowej i serca.

Nanoceluloza (BNC) ma strukturę zbudowaną z włókien celulozy o średnicy nieprzekraczającej 100 nm. Jest bardzo delikatna w dotyku, elastyczna,

mięka i wyjątkowo wytrzymała mechanicznie. Poza tym jest to materiał, mający wyjątkową zdolność wchłaniania wody – do 90 proc. – oraz absorpcji i desorpcji różnych płynów, za pomocą których można dostarczać w konkretne miejsca leki. Nanoceluloza jest wytwarzana przez bakterię *Acetobacter xylinum E<sub>25</sub>*, a właściwości otrzymanych za jej pomocą polisacharydów zależą od szczepu.

Polska nanoceluloza została opracowana i jest produkowana (przez firmę Bowil Biotech z Władysławowa) w ramach interdyscyplinarnego projektu „Badania nad wykorzystaniem bionanocelulozy (BNC) w me-

dycynie regeneracyjnej w aspekcie bioimplantów w kardiochirurgii i chirurgii naczyniowej” – Kardio BNC. Oprócz ww. firmy biorą w nim udział naukowcy z Wydziału Biologii Uniwersytetu Gdańskiego, Wydziału Chemicznego i Mechanicznego Politechniki Gdańskiej, Zespołu Inżynierii Medycznej Centrum Techniki Okrętowej, a także specjaliści z Fundacji Rozwoju Kardiochirurgii im. prof. Zbigniewa Religi w Zabrze. BNC jest w fazie badań przedklinicznych na dużych zwierzętach. Wyniki są zachęcające i twórcy polskiej nanocelulozy mają nadzieję na jej wykorzystanie nie tylko do produkcji opatrunków, ale także implantów chirurgicznych, np. łąt osierdziowych, zastawek serca i implantów różnych chrząstek. (dk)