

указанных магистралей принята за основу классификация дорог по наиболее жестким гигиеническим позициям.

Результаты измерений уровней шума от источников (улично-дорожный, железнодорожный транспорт и промышленные предприятия) нанесены на масштабный план г. Гомеля 1:22 000.

Одновременно проведены натурные измерения в точках второго эшелона застройки (10–100 метров).

В соответствии с разделом 8 «Определение уровней шума на селитебной территории» Методических указаний по мониторингу физических факторов окружающей среды на территории населенных мест Республики Беларусь от 16.05.1997 № 11-7-4-97 для установления зон акустического дискомфорта определены расчетные точки внутри кварталов селитебных зон, прилегающих к источникам шума на расстоянии 100, 200, 500 метров.

Расчетные точки и уровни звука в них также нанесены на масштабный план г. Гомеля.

Карта шума г. Гомеля выполнена на основе генплана по системе городских улиц и дорог, а также с учетом железных дорог. На карте указаны существующие источники шума.

По уровням звука в дБА, полученным натурными исследованиями и расчетным путем, вся территория г. Гомеля поделена на шесть групп с уровнем шума в интервалах: менее 55 дБА; 55–59 дБА; 60–64 дБА; 65–69 дБА; 70–74 дБА; 75 дБА и выше.

Зоны акустической нагрузки г. Гомеля нанесены на разработанную карту шума.

Заключение

Карта шума г. Гомеля является основой для оценки существующего и прогнозируемого шумового режима на территории города. Она позволила определить неблагоприятные в отношении шумового режима участки.

С помощью шумовой карты можно осуществить выбор наиболее целесообразных и эффективных средств снижения шума, установить рациональные с точки зрения защиты от

шума варианты размещения жилых и общественных зданий с повышенными требованиями к шумозащите.

Результаты проделанной работы необходимо использовать для:

— разработки комплекса архитектурно-планировочных, строительного-акустических и градостроительных мероприятий;

— регламентации (перераспределения) транспортных потоков на территории города;

— оценки риска влияния акустической эмиссии в городе на здоровье детей, подростков и взрослого населения;

— оценки экономического ущерба от влияния шума на состояние здоровья населения города;

— экономического обоснования приоритетов внедрения конкретных шумозащитных мероприятий;

— разработки комплексной программы по оптимизации условий проживания населения при воздействии шума;

— ведения социально-гигиенического мониторинга шума в городе с последующим переходом на комплексную оценку физических факторов (шум, электромагнитные поля, ультразвук).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Здоровье населения и окружающая среда г. Гомеля в 2007 году: информационно-аналитический бюллетень. — Гомель, 2008. — 88 с.
2. Карагодина, И. Л. Городские и жилищно-коммунальные шумы и борьба с ними / И. Л. Карагодина, Г. Л. Осипов, И. А. Шишкина. — М.: Медицина, 1964. — 232 с.
3. Методические подходы к разработке карт шума и вибрации на территории Минской области / Л. С. Титовец [и др.] // Актуальные вопросы гигиены, эпидемиологии и профилактической медицины. — Гомель: Областной клинический центр гигиены и эпидемиологии, 2002. — С. 230–232.
4. Худницкий, С. С. Основные проблемы и перспективы научных исследований по гигиене физических факторов в республике / С. С. Худницкий // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. к 75-летию НИИ санитарии и гигиены. — Барановичи, 2002. — Т. 2. — С. 421–428.
5. Худницкий, С. С. Гигиеническая оценка ведущих физических факторов в условиях проживания населения / С. С. Худницкий // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / под ред. С. М. Соколова. — Мн., 2001. — С. 377–381.

Поступила 23.10.2009

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 615.32:616.36-002

ПРЕПАРАТЫ РАСТОРОПШИ: НОВЫЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Ю. И. Брель, А. Н. Лызиков, Э. С. Питкевич

Гомельский государственный медицинский университет

В настоящее время наблюдается рост числа экспериментальных и клинических исследований, связанных с открытием новых свойств препаратов расторопши, применяемых в медицине в качестве гепатопротекторов. Активно изучаются механизмы противовоспалительного действия основного действующего компонента данного лекарственного растения — силимарина. Предлагаемый обзор освещает возможности применения препаратов расторопши при различных патологических состояниях.

Ключевые слова: расторопша пятнистая, силимарин, клиническое применение.

HERBAL PREPARATIONS FROM MILK THISTLE: NEW FIELDS OF APPLICATION

Y. I. Brel, A. N. Lyzikov, E. S. Pitkevich

Gomel State Medical University

Nowadays the increase of experimental and clinical investigations associated with the discovery of new properties of herbal preparations from Milk Thistle is observed. The anticancer activity of the main active component of this herbal drug — silymarin — is studied. This review demonstrates possibilities of Milk Thistle clinical use in different pathological states.

Key words: Milk Thistle, silymarin, clinical use.

Введение

Расторопша пятнистая (*Silybum marianum*-L) с давних времен применяется в медицине в качестве гепатопротектора. Основной действующий компонент расторопши — силимарин — представляет собой стандартизированный экстракт, полученный из плодов данного растения и содержащий примерно 70–80 % флавонолигнанов, среди которых наиболее активным является силибин (синоним — силибинин). В экстракте также присутствуют изосилибин, дегибросилибин, силидианин, силикристин [1].

Препараты расторопши оказывают терапевтический эффект при алкогольной болезни печени, циррозе, вирусном и токсическом гепатитах, отравлении бледной поганкой. Гепатопротекторное действие силимарина обеспечивается его антиоксидантным, антифибротическим, противовоспалительным и регенерирующим свойствами [1]. В настоящее время наблюдается рост числа экспериментальных и клинических исследований, связанных с открытием новых свойств и механизмов действия препаратов расторопши. Наиболее активно изучаются возможности применения силимарина в лечении злокачественных новообразований различной локализации. Актуализируется интерес к исследованию терапевтического воздействия препаратов расторопши при иной патологии, в частности, при сахарном диабете, нейродегенеративных заболеваниях, патологии почек. Предлагаемый обзор освещает возможности применения препаратов расторопши при различных патологических состояниях.

Противоопухолевое действие препаратов расторопши

Результаты экспериментальных исследований подтверждают, что препараты расторопши обладают выраженным противоопухолевым действием в отношении злокачественных новообразований различных локализаций (простата, толстый кишечник, легкие, мочевой пузырь, яичники и др.). В исследованиях *in vitro* обнаружено свойство силимарина/силибинина подавлять пролиферацию раковых клеток, а в экспериментах *in vivo* — ингибировать рост ксенотрансплантата опухоли и снижать частоту возникновения новообразований при химически индуцированном канцерогенезе.

Противоопухолевые свойства силимарина обусловлены сочетанием его антиоксидантного и противовоспалительного действия с такими механизмами, как регуляция клеточного цикла, индукция апоптоза, ингибирование ангиогенеза, инвазии и метастазирования [2].

Модуляция прогрессии клеточного цикла. Нарушение контроля прогрессии клеточного цикла играет важную роль в злокачественной трансформации. Регуляция клеточного цикла контролируется циклин-зависимыми киназами (CDKs), циклинами и ингибиторами циклин-зависимых киназ (CDKIs). Вызываемое силимарином подавление пролиферации опухолевых клеток, реализуемое посредством индукции CDKIs и ингибирования клеточного цикла на различных его стадиях, продемонстрировано в экспериментах *in vitro* с использованием клеточных линий рака простаты, мочевого пузыря, толстой кишки, молочной железы, печени [3–7]. Так, силимарин вызвал индукцию ингибиторов CDK Cip1/p21 и Kip1/p27 и снижение уровней циклина D1, CDK4 и CDK6 в клеточных линиях рака простаты и увеличение Cip1/p21 в клетках рака молочной железы, что привело к остановке клеточного цикла в G1 стадии [3, 6].

Индукция апоптоза. Определенную роль в онкогенезе играет нарушение путей передачи апоптотического сигнала и реализации апоптоза, ключевыми эффекторными молекулами которого являются специфические протеазы каспазы. Результаты экспериментальных исследований подтверждают, что силимарин проявляет противоопухолевую активность путем индукции апоптоза в опухолевых клетках (рак простаты, толстой кишки, мочевого пузыря, меланома, лейкомия), влияя на различные эффекторные звенья апоптоза [2, 4, 5, 8]. Так, вызванный силибинином апоптоз в клетках карциномы мочевого пузыря был ассоциирован с активацией каспазы 3, а ингибирование роста и апоптоз клеток ксенотрансплантата опухоли мочевого пузыря сопровождалось снижением экспрессии сурвивина (белка-ингибитора апоптоза) [4, 8].

Антиангиогенное действие. Одним из механизмов противоопухолевой эффективности препаратов расторопши является их антиангиогенный эффект, реализуемый посредством

снижения секреции проангиогенных факторов. Силимарин уменьшает количество сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в клетках рака простаты, молочной железы, толстого кишечника [2, 6, 9]. В экспериментах *in vivo* было показано, что силибинин уменьшает плотность микрососудистого русла и уровень секреции VEGF в опухолях простаты и легкого [2, 10]. Пероральное введение силибин-фосфатидилхолинового комплекса Силипида мышам с ксенотрансплантатом рака яичников человека приводит к снижению экспрессии рецептора VEGF (VEGFR-3), увеличению ангиопоэтина-2 и ингибированию роста опухоли [11].

Антиметастатическое действие. Особое место в метастазировании злокачественных клеток отводится матричным металлопротеиназам (ММР), которые способны расщеплять компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей, обеспечивая тем самым инициацию и развитие инвазивных процессов. Применение препаратов расторопши приводит к снижению экспрессии ММР и, как следствие, уменьшению инвазивности клеток рака легкого, остеосаркомы, молочной железы [2, 12]. Так, Чу с соавт. показали, что в клетках рака легкого противоопухолевое действие силибинина было обусловлено подавлением экспрессии урокиназного активатора плазминогена (u-PA) и ММР-2 [12].

Иные механизмы противоопухолевого действия препаратов расторопши

Одним из возможных механизмов антиканцерогенного и противовоспалительного действия силимарина является ингибирование фактора транскрипции NF κ B, координирующего экспрессию различных генов, ответственных за воспалительный процесс, рост и дифференцировку клеток [13]. Препараты расторопши также обладают антиандрогенной активностью, влияя таким образом на пролиферацию гормонозависимых злокачественных новообразований. Zhu с соавт. продемонстрировали, что силимарин ингибирует функцию рецептора андрогена посредством уменьшения ядерной локализации рецептора в клеточной линии рака простаты человека LNCaP [14].

Перспективным является применение препаратов расторопши в качестве дополнения к основной терапии злокачественных новообразований, поскольку, силимарин, с одной стороны, повышает чувствительность опухолей к химиопрепаратам, а с другой — действует как антиоксидант, защищая ткани от окислительного стресса, вызванного данными препаратами, и устраняя их токсичность.

Силибинин усиливает терапевтический эффект доксорубина и цисплатина на клетки рака молочной железы, яичника, простаты [13, 15]. В эксперименте на мышах с ксенотрансплантатом рака легкого применение силибинина увеличило эффективность доксорубина путем ингибирования доксорубин-индуцированной

химиорезистентности, а также снизило побочные эффекты данного препарата [16].

Серьезной проблемой в терапии онкологических заболеваний является множественная лекарственная устойчивость (MDR), одним из механизмов которой является увеличение экспрессии мембранных белков-транспортёров, в частности, Р-гликопротеина (Pgp) и белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью (MRP1), обладающими способностью уменьшать внутриклеточное накопление и терапевтическую эффективность различных цитостатиков. Обнаружено, что силимарин является ингибитором транспорта препаратов, опосредованного Р-гликопротеином и MRP1, приводя к аккумуляции в клетках противоопухолевых лекарственных средств [13].

Экспериментальные исследования, демонстрирующие противоопухолевую активность препаратов расторопши, приведены в таблице 1.

При оценке эффективности силимарина/силибинина при канцерогенезе молочной железы были получены неоднозначные результаты. Препараты расторопши оказывают противоопухолевое воздействие на клетки рака молочной железы *in vitro*, однако при индуцированном 1-метил-1-нитрозомочевинной канцерогенезе у крыс скормливание им силимарина с пищей привело к умеренному увеличению числа опухолей молочной железы [25]. Противоречивость полученных данных диктует необходимость проведения дальнейших исследований для выяснения механизма действия силимарина и его активных компонентов при канцерогенезе молочной железы.

В целом результаты экспериментальных исследований демонстрируют возможность применения препаратов расторопши в комбинированной терапии злокачественных новообразований. В настоящее время проводятся клинические исследования по определению эффективности силимарина у пациентов с различными видами онкологической патологии [2, 13].

Нейротропное и нейропротекторное действие препаратов расторопши

Благодаря наличию антиоксидантных и противовоспалительных свойств силимарин может быть эффективен при лечении и предотвращении некоторых нейродегенеративных и нейротоксических процессов.

Протекторное действие силимарина продемонстрировано при ацетаминофен-индуцированном повреждении мозга у крыс, что предположительно связано со способностью данного препарата ингибировать перекисное окисление липидов (ПОЛ) и влиять на систему глутатиона [26]. Обнаружено, что силимарин усиливает дифференцировку и предотвращает апоптоз в клеточной линии феохромоцитомы, а также защищает нейроны гиппокампа от апоптоза, вызванного окислительным стрессом [27].

Таблица 1 — Некоторые экспериментальные исследования противоопухолевой активности препаратов расторопши

Локализация рака	Автор, год, ссылка	Препарат	Экспериментальная модель
Простата	Zi, 1999 [3]	Силибинин	In vitro, клеточная линия LNCaP
	Zi, 2000 [17]	Силибинин	In vitro, клеточная линия PC-3
	Singh, 2002 [18]	Силибинин	In vivo, ксенотрансплантат рака простаты человека у мышей
	Kohno, 2005 [19]	Силимарин	In vivo, 3,2'-диметил-4-аминобифенил-индуцированный канцерогенез у крыс
Молочная железа	Zi, 1998 [6]	Силимарин	In vitro, клеточная линия MDA-MB 468
Кожа	Katiyar, 1997 [20]	Силимарин	In vivo, UVB-индуцированный канцерогенез у мышей
	Gu, 2007 [21]	Силибинин	In vivo, UVB-индуцированный канцерогенез у мышей
Мочевой пузырь	Tyagi, 04 [4]	Силибинин	In vitro, клеточные линии TCC-SUP и T-24
	Vinh, 2002 [22]	Силимарин	In vivo, N-бутил-N(4-гидроксибутил)нитрозамин-индуцированный канцерогенез у мышей
	Singh, 2008 [8]	Силибинин	In vivo, ксенотрансплантат опухоли мочевого пузыря человека у мышей
Толстая кишка	Yang, 2003 [9]	Силимарин	In vitro, клеточная линия LoVo
	Agarwal, 2003 [5]	Силибинин	In vitro, клеточная линия HT-29
	Kohno, 2002 [23]	Силимарин	In vivo, азоксиметан-индуцированный канцерогенез у крыс
Легкие	Chu, 2004 [12]	Силибинин	In vitro, клеточная линия A549
	Singh, 2004 [16]	Силибинин	In vivo, ксенотрансплантат рака легкого человека у мышей.
	Singh, 2006 [10]	Силибинин	In vivo, уретан-индуцированный опухолегенез у мышей
Яичник	Gallo, 2003 [11]	Силипид	In vivo, ксенотрансплантат рака яичников человека у мышей
Печень	Varghese, 2005 [7]	Силибинин	In vitro, клеточные линии HepG2 и Hep3B
	Ramarishnan, 2006 [24]	Силимарин	In vivo, N-нитрозодиэтиламин-индуцированный канцерогенез у крыс

Wang с соавт. выявили, что силимарин эффективно защищает допаминэргические нейроны при липополисахарид-индуцированной нейротоксичности путем ингибирования активации микроглии. Предполагается, что механизм влияния силимарина на микроглию опосредован ингибированием активации NF κ B. Имеются данные о том, что активированная микроглия вносит вклад в нейropатологические изменения при некоторых заболеваниях ЦНС (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера). Кроме того, силимарин также подавляет продукцию провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и оксид азота (NO), тем самым снижая повреждение нейронов [28].

Min с соавт. изучали иммуносупрессивное действие силибинина при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (модель рассеянного склероза) и обнаружили, что применение данного препарата достоверно снизило гистологические признаки демиелинизации и воспаления. Силибинин также уменьшил секрецию провоспалительных цитокинов и повысил секрецию противовоспалительных цитокинов in vitro и ex vivo. Результаты исследова-

ния подтверждают, что силибинин обладает иммуносупрессивным и иммуномодулирующим действием, и демонстрируют возможность применения данного препарата при лечении рассеянного склероза [29].

Кардиопротекторное и антиатеросклеротическое действие препаратов расторопши

Использование силибина может быть эффективно при терапии рака кардиотоксическими препаратами, в частности, доксорубицином. Chlорсикова с соавт. показали, что благодаря мембраностабилизирующему и антирадикальному действию силимарин и его компоненты способны защищать кардиомиоциты крыс от доксорубицин-индуцированного окислительного стресса [30].

Результаты экспериментальных исследований демонстрируют возможность использования препаратов расторопши в качестве гиполипидемического средства. Kресман с соавт., изучая способность силимарина и силибина снижать вызванную диетой гиперлипидемию у крыс, установили, что влияние данных препаратов на концентрацию холестерина в сыворотке было сравнимо с таковым при использовании гиполипидемического препарата Пробукол [31].

Предполагается, что антиатеросклеротическое действие силимарина связано не только с его антиоксидантными свойствами, но и со способностью ингибировать экспрессию молекул адгезии. В эксперименте *in vitro* было выявлено, что силимарин ингибирует адгезию клеток ТНР-1 (клеточная линия моноцитов человека) к эндотелиальным клеткам пупочной вены человека (HUVEC), а также подавляет в клетках HUVEC экспрессию молекул адгезии, индуцированную TNF- α [32].

Действие препаратов расторопши при нефропатии

Применение препаратов расторопши является перспективным в лечении и предотвращении нефропатии. Обнаружено, что силимарин оказывает стимулирующее влияние на клетки почек, сходное с его влиянием на гепатоциты. Sonnenbichler с соавт. продемонстрировали, что силибин и силикрестин повышают скорость пролиферации, биосинтез белка и ДНК в клетках почек, а также увеличивают активность лактатдегидрогеназы. Применение силибина способно уменьшить или предотвратить химически индуцированное повреждение клеток почек *in vitro* при воздействии парацетамола и цисплатина [33].

Vokemeuer с соавт. продемонстрировали защитное действие силибина при цисплатин-индуцированной нефротоксичности на крысах при отсутствии влияния на противоопухолевую активность цисплатина. Инфузия силибина перед цисплатином приводила к достоверному уменьшению гломерулярной (определявшейся по клиренсу креатинина и уровню мочевины сыворотки) и канальцевой (экскреция ферментов щеточной каемки) почечной токсичности. При этом в экспериментах *in vitro* с клеточными линиями рака яичек было подтверждено отсутствие ингибирования противоопухолевой активности цисплатина при совместном введении с силибином [34].

Применение препаратов расторопши при сахарном диабете

Недавние исследования позволяют предположить, что препараты расторопши могут применяться для лечения сахарного диабета благодаря их антигипергликемическим свойствам и протекторному действию на поджелудочную железу.

Влияние силимарина изучалось в экспериментальных моделях вызванного аллоксаном сахарного диабета у крыс. Было обнаружено, что силимарин способен предотвращать повышение концентрации глюкозы в плазме и увеличение ПОЛ в поджелудочной железе у крыс с гипергликемией. Протекторное действие силимарина предположительно связано с его антиоксидантными свойствами и увеличением концентрации глутатиона плазмы и поджелудочной железы [35]. Установлено, что применение силимарина не только оказывает защитное действие при аллоксан-индуцированном сахарном диабете, но и приводит к восстановлению функции поджелудочной железы [36].

При изучении молекулярных механизмов антигипергликемического действия силибина в эксперименте на перфузируемых гепатоцитах крыс было обнаружено, что данный препарат ингибирует печеночную глюкозо-6-фосфатазу и подавляет глюконеогенез [37].

Положительный терапевтический эффект применения силимарина продемонстрирован и при проведении клинических испытаний. Velussi с соавт. приводит данные по исследованию применения силимарина у пациентов с сахарным диабетом и циррозом печени. После четырех месяцев лечения в группе пациентов, получавших силимарин в дополнение к стандартной терапии, наблюдалось достоверное снижение глюкозы крови, суточной глюкозурии, гликозилированного гемоглобина по сравнению с контрольной группой, получавшей только стандартное лечение. Было сделано заключение, что применение силимарина приводит к снижению инсулиновой резистентности и уменьшению потребности в экзогенном введении инсулина [38].

Заключение

Активное изучение препаратов расторопши позволило открыть новые свойства данных лекарственных средств наряду с уже известным гепатопротекторным действием. Одним из наиболее перспективных направлений использования препаратов расторопши является применение их в качестве дополнения к основной терапии злокачественных новообразований, поскольку силимарин обладает противоопухолевым действием в отношении опухолей различных локализаций. Причем эффект силимарина/силибина реализуется посредством нескольких механизмов: модулирование регуляторов клеточного цикла и индукция апоптоза, снижение секреции проангиогенных факторов, ингибирование инвазии и метастазирования, противовоспалительное и антиоксидантное действие, способность потенцировать эффект химиотерапии, а также предотвращать или уменьшать ее токсическое воздействие.

Помимо противоопухолевого действия, препараты расторопши обладают гипохолестеринемическими, нейро- и кардиопротекторными свойствами, могут быть эффективны в терапии сахарного диабета, заболеваний поджелудочной железы и почек.

Недостаточный в настоящее время объем клинических исследований по определению эффективности применения препаратов расторопши у пациентов позволяет говорить только о предварительных результатах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Pharmacology of Silymarin / F. Fraschini [et al.] // Clin. Drug Invest. — 2002. — Vol. 22, № 1. — P. 51–65.
2. Ramasamy, K. Multitargeted therapy of cancer by silymarin / K. Ramasamy K. R. Agarwal // Cancer Lett. — 2008. — Vol. 269, № 2. — P. 352–362.
3. Zi, X. Silibinin decreases prostate-specific antigen with cell growth inhibition via G1 arrest, leading to differentiation of prostate carcinoma cells: implications for prostate cancer intervention / X. Zi, R. Agarwal // Proc Natl Acad Sci USA. — 1999. — Vol. 96, № 13. — P. 7490–7495.

4. Silibinin causes cell cycle arrest and apoptosis in human bladder transitional cell carcinoma cells by regulating CDKI-CDK-cyclin cascade, and caspase 3 and PARP cleavages / A. Tyagi [et al.] // *Carcinogenesis*. — 2004. — Vol. 25, № 9. — P. 1711–1720.
5. Silibinin upregulates the expression of cyclin-dependent kinase inhibitors and causes cell cycle arrest and apoptosis in human colon carcinoma HT-29 cells / Agarwal C [et al.] // *Oncogene*. — 2003. — Vol. 22, № 51. — P. 8271–8282.
6. Anticarcinogenic effect of a flavonoid antioxidant, silymarin, in human breast cancer cells MDA-MB 468: induction of G1 arrest through an increase in Cip1/p21 concomitant with a decrease in kinase activity of cyclin-dependent kinases and associated cyclins / X. Zi [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 1998. — Vol. 4, № 4. — P. 1055–1064.
7. Silibinin efficacy against human hepatocellular carcinoma / L. Varghese [et al.] // *Clin Cancer Res.* — 2005. — Vol. 11, № 23. — P. 8441–8448.
8. Oral silibinin inhibits in vivo human bladder tumor xenograft growth involving down-regulation of survivin / R. P. Singh [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2008. — Vol. 14, № 1. — P. 300–308.
9. Anti-angiogenic effect of silymarin on colon cancer LoVo cell line / S. H. Yang [et al.] // *J. Surg. Res.* — 2003. — Vol. 113, № 1. — P. 133–138.
10. Effect of silibinin on the growth and progression of primary lung tumors in mice / R. P. Singh [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2006. — Vol. 98, № 12. — P. 846–855.
11. Antitumor activity of the silybinphosphatidylcholine complex, IdB 1016, against human ovarian cancer / D. Gallo [et al.] // *Eur J. Cancer.* — 2003. — Vol. 39, № 16. — P. 2403–2410.
12. Silibinin inhibits the invasion of human lung cancer cells via decreased productions of urokinase-plasminogen activator and matrix metalloproteinase-2 / S. C. Chu [et al.] // *Mol. Carcinog.* — 2004. — Vol. 40, № 3. — P. 143–149.
13. Kren, V. Silybin And Silymarin — new effects and applications / V. Kren, D. Walterova // *Biomed. Papers.* — 2005. — Vol. 149, № 1. — P. 29–41.
14. Silymarin inhibits function of the androgen receptor by reducing nuclear localization of the receptor in the human prostate cancer cell line LNCaP // W. Zhu [et al.] // *Carcinogenesis*. — 2001. — Vol. 22, № 9. — P. 1399–1403.
15. Antiproliferative effect of silybin on gynaecological malignancies: synergism with cisplatin and doxorubicin / G. Scambia [et al.] // *Eur. J. Cancer.* — 1996. — Vol. 32, № 5. — P. 877–882.
16. Oral silibinin inhibits lung tumor growth in athymic nude mice and forms a novel chemocombination with doxorubicin targeting nuclear factor kappaB-mediated inducible chemoresistance / R. P. Singh [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2004. — Vol. 10, № 24. — P. 8641–8647.
17. Silibinin up-regulates insulin-like growth factor-binding protein 3 expression and inhibits proliferation of androgen-independent prostate cancer cells / X. Zi [et al.] // *Cancer Res.* — 2000. — Vol. 60, № 20. — P. 5617–5620.
18. Dietary feeding of silibinin inhibits advance human prostate carcinoma growth in athymic nude mice and increases plasma insulin-like growth factor-binding protein-3 levels / R. P. Singh [et al.] // *Cancer Res.* — 2002. — Vol. 62, № 11. — P. 3063–3069.
19. Dietary supplementation with silymarin inhibits 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced prostate carcinogenesis in male F344 rats / H. Kohno [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2005. — Vol. 11, № 13. — P. 4962–4967.
20. Protective effects of silymarin against photocarcinogenesis in a mouse skin model / S. K. Katiyar [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* — 1997. — Vol. 89, № 8. — P. 556–566.
21. Silibinin inhibits inflammatory and angiogenic attributes in photocarcinogenesis in SKH-1 hairless mice / M. Gu [et al.] // *Cancer Res* — 2007. — Vol. 67, № 7. — P. 3483–3491.
22. Chemopreventive effects of a flavonoid antioxidant silymarin on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in male ICR mice / P. Q. Vinh [et al.] // *Jpn J Cancer Res.* — 2002. — Vol. 93, № 1. — P. 42–49.
23. Silymarin, a naturally occurring polyphenolic antioxidant flavonoid, inhibits azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats / H. Kohno [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 101, № 5. — P. 461–468.
24. Suppression of N-nitrosodiethylamine induced hepatocarcinogenesis by silymarin in rats / G. Ramakrishnan [et al.] // *Chem Biol Interact.* — 2006. — Vol. 161, № 2. — P. 104–114.
25. Enhancement of mammary carcinogenesis in two rodent models by silymarin dietary supplements / B. Malewicz [et al.] // *Carcinogenesis*. — 2006. — Vol. 27, № 9. — P. 1739–1747.
26. Protective effect of silymarin on oxidative stress in rat brain / C. Nencini [et al.] // *Phytomedicine.* — 2007. — Vol. 14, № 2–3. — P. 129–135.
27. Neurotrophic and neuroprotective effects of milk thistle (Silybum marianum) on neurons in culture // S. Kittur [et al.] // *J Mol Neurosci.* — 2002. — Vol. 18, № 3. — P. 265–269.
28. Silymarin protects dopaminergic neurons against lip polysaccharide-induced neurotoxicity by inhibiting microglia activation / M. J. Wang [et al.] // *Eur J Neurosci.* — 2002. — Vol. 16, № 11. — P. 2103–2112.
29. Immunosuppressive effect of silibinin in experimental autoimmune encephalomyelitis / K. Min [et al.] // *Arch Pharm Res.* — 2007. — Vol. 30, № 10. — P. 1265–1272.
30. Chemoprotective effect of plant phenolics against anthracycline-induced toxicity on rat cardiomyocytes. Part I Silymarin and its flavonolignans / S. Chlopickova [et al.] // *Phytother Res.* — 2004. — Vol. 18, № 2. — P. 107–110.
31. Silymarin inhibits the development of diet-induced hypercholesterolemia in rats / V. Krecman [et al.] // *Planta Med.* — 1998. — Vol. 64, № 2. — P. 138–142.
32. Silymarin inhibits TNF- α -induced expression of adhesion molecules in human umbilical vein endothelial cells / J. S. Kang [et al.] // *FEBS Lett.* — 2003. — Vol. 550, № 1–3. — P. 89–93.
33. Stimulatory effects of silibinin and silicristin from the milk thistle Silybum marianum on kidney cells / J. Sonnenbichler [et al.] // *J Pharm Exp Ther.* — 1999. — Vol. 290, № 3. — P. 1375–1383.
34. Silibinin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamide antitumor activity / C. Bokemeyer [et al.] // *Br J Cancer.* — 1996. — Vol. 74, № 12. — P. 2036–2041.
35. Prevention of alloxan-induced diabetes mellitus in the rat by silymarin/ C. Soto [et al.] // *Comp Biochem Physiol.* — 1998. — Vol. 119, № 2. — P. 125–129.
36. Silymarin induces recovery of pancreatic function after alloxan damage in rats / C. Soto [et al.] // *Life Sci.* — 2004. — Vol. 75, № 18. — P. 2167–2180.
37. The flavonoid silibinin decreases glucose-6-phosphate hydrolysis in perfused rat hepatocytes by an inhibitory effect on glucose-6-phosphatase / B. Guigas [et al.] // *Cell Physio. Biochem.* — 2007. — Vol. 20, № 6. — P. 925–934.
38. Long-term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients / M. Velussi [et al.] // *J Hepatol.* — 1997. — Vol. 26, № 4. — P. 871–879.

Посылана 18.02.2010

УДК 616.713:616.12-089

БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ ПОЛИМЕРНОГО ПРОТЕЗА КЛАПАНА СЕРДЦА НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

С. В. Шилько, В. Ф. Хиженок, В. В. Аничкин

Институт механики металлополимерных систем им. В. А. Белого НАНБ, г. Гомель
Гомельский государственный медицинский университет

В статье обсуждается биосовместимость кардиоимплантатов на основе природных и синтетических материалов. Изучены механические характеристики искусственного клапана сердца с эластичными замыкательными элементами из однородных изотропных и направленно-армированных анизотропных полимерных материалов. Показано, что важнейшим критерием работоспособности указанной конструкции является усталостная прочность замыкательных элементов при изгибе в диапазоне 108–109 циклов. Выполнен конечно-элементный расчет напряженно-деформированного состояния аортального протеза в систолической фазе сердечного цикла. Моделирование деформационных характеристик и анализ усталостной прочности позволяет рекомендовать для дальнейшего изучения конструкцию протеза с замыкательными элементами из направленно-армированного полимерного композита на основе полиуретановой матрицы.

Ключевые слова: кардиопротезы, искусственный клапан сердца, биосовместимость, эластичные запирающие элементы, полимерные композиты, математическое моделирование.