

45. Wright T.C., Kurman R.J., Ferenczy A. Precancerous lesion of the cervix / ed. R.J. Kurman // Blaunstein's pathology of the female genital tract. – New York, 2002. – P. 253-325.

46. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis // J. Natl. cancer Inst. – 2000. – Vol. 92, № 9. – P. 690-69.

Координаты для связи с авторами: Курунова Ирина Игоревна – аспирант кафедры патологической анатомии ДВГМУ, зав. ПАО НУЗ ДКБ на ст. Хабаровск-1 ОАО «РЖД», тел. 8-(4212)-40-99-61, e-mail: irina.kurunova@dkb-dv.ru; Боровская Татьяна Федоровна – д-р мед. наук, профессор кафедры клинической диагностики ДВГМУ, тел. +7-914-546-79-54, e-mail: botanya@mail.ru; Ковальская Людмила Павловна – зав. клинко-диагностической лаборатории Клиники семейной медицины ДВГМУ, тел. +7-924-216-93-75.



УДК 615.322:582.948.2:615.03(048.8)

Л.М. Таран, Е.В. Слободенюк, А.Я. Башаров

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ШИКОНИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000,
ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Ценными биологически активными веществами Воробейника краснокорневого являются нафтохинон шиконин и его производные. В результате проведения многочисленных исследований в разное время разными группами ученых была подтверждена выраженная фармакологическая активность данных соединений. Исследователи обнаружили наличие у шиконина и его производных противовоспалительного, ранозаживляющего, антиоксидантного, противомикробного, противогрибкового, противовирусного, противоопухолевого эффектов. Из-за своей ценности в качестве фармакологического средства, на сегодняшний день, многие исследования направлены также на понимание процесса образования данных биологически активных веществ. Представленный литературный обзор посвящен обобщению многолетнего опыта зарубежных и отечественных ученых в области изучения фармакологических свойств шиконина и его производных.

Ключевые слова: воробейник краснокорневой, семейство Бурачниковые, нафтохиноны, шиконин, производные шиконина.

L.M. Taran, E.V. Slobodenuk, A.Ya. Basharov

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF SHIKONIN AND ITS DERIVATIVES

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

Naphthoquinone shikonin and its derivatives are valuable biologically active substances of *Lithospermum erythrorhizon*. A pronounced pharmacological activity of these compounds was confirmed by numerous studies at different times by many groups of scientists. The researchers found that shikonin and its derivatives have anti-inflammatory, wound-healing, antioxidant, antimicrobial, antifungal, antiviral, anti-tumor effects. At present, many studies are also aimed at understanding the process of formation of these biologically active substances, because these substances are valuable pharmacological agents. This review of the literature is devoted to generalizing of long experience of foreign and domestic scientists in the study of the pharmacological properties of shikonin and its derivatives.

Key words: *Lithospermum erythrorhizon*, Boraginaceae, naphthoquinones, shikonin, derivatives of shikonin.

Результатом взаимодействия растений с окружающими факторами является образование ими разнообразных химических веществ. Эти вторичные метаболиты часто являются характерными для конкретных растений и семейств. Так, многие представители семейства Бурачниковые (Boraginaceae), например, из рода Алканна, Арнебия, Воробейник, Оносма, Синяк, образуют нафтохиноны преимущественно в клетках

корней [1, 11, 20]. За последние десятилетия из-за выраженных фармакологических свойств возрос интерес к шиконину – биологически активному веществу нафтохиноновой природы, – который является одним из активных компонентов корней Воробейника краснокорневого (*Lithospermum erythrorhizon* Sieb.). Шиконин и его производные образуются строго регулируемым образом в специфических клетках растущего

корня. Образование данных соединений в различных соотношениях меняется в зависимости от внешних условий [16]. Они накапливаются в пробковом слое зрелых корней, что придает корням характерный красный или фиолетовый цвет [11].

Шиконин был впервые выделен в виде ацетата из корней Воробейника краснокорневого японскими химиками Majima и Kuroda в 1922 году. Однако данное ими описание структуры шиконина было неточным. Через несколько лет, в 1936 году, Brockmann выяснил структуру этой молекулы, которая была идентифицирована как 5,8-дигидроксид-1,4-нафтохинон [20].

Корни Воробейника краснокорневого издавна использовали в Восточной Азии и на Дальнем Востоке для окраски шерсти и тканей, и, на сегодняшний день, шиконин сохраняет свою актуальность в качестве красителя [1]. Медицинское его использование восходит ко второму веку, но первое письменное упоминание лечебных свойств можно найти в текстах традиционной китайской медицины от 1596 года по переписке Tsao Kang Mu, который рекомендует использовать корни Воробейника для лечения ожогов, язв, геморроя и кожных ран [20]. Шиконин является главным компонентом «Зикао» – китайского препарата растительного происхождения, представляющего собой высушенные корни воробейника краснокорневого [9, 11]. Исследования, проведенные в течение последних десятилетий, показали, что фармакологические эффекты, связанные с использованием воробейника краснокорневого, имеют научную основу и связаны с фармакологическими эффектами шиконина и его производных: противовоспалительным, ранозаживляющим, антиоксидантным, противомикробным, противогрибковым, противовирусным, противоопухолевым.

Противовоспалительная активность шиконина изучалась в течение многих лет на моделях воспаления *in vivo*, а также в опытах *in vitro*. В литературе представлены результаты исследований многих групп ученых. В своей работе Куи Yeon Nan с коллегами продемонстрировали ингибирующий эффект экстракта Воробейника краснокорневого на липополисахарид-индуцированное образование провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в макрофагах. Эти эффекты, по мнению авторов, играют ключевую роль в предотвращении воспалительного процесса и карциногенеза [14]. Работы Chen X. с соавт., Parageorgiou V.P. с соавт. позволяют сделать вывод, что противовоспалительные эффекты шиконина и некоторых его производных могут быть связаны с различными механизмами действия, такими как ингибирование биосинтеза лейкотриенов B₄, подавление дегрануляции тучных клеток, угнетение дыхательной цепи в нейтрофилах [8, 20]. По мнению Kouyoumakis A.P. и соавт., нафтазариновая структура шиконина и его производных обуславливает их антирадикальную активность, что вероятно и обуславливает противовоспалительное действие [12]. Также противовоспалительная активность производных шиконина (β , β -диметилакрилшиконина, изовалерилшиконина и ацетилшиконина) была установлена в исследовании Kundakovic T. и соавторов [13].

Ряд исследований устанавливает наличие у шиконина и его производных антиоксидантного эффекта. Так, Assimopoulou A.N. с соавт. провели ряд экспериментов и установили связь «структура-действие». Все изученные авторами гидроксинафтохиноны показали высокую антирадикальную активность, что позволило сделать вывод о ключевой роли фрагмента нафтохинона для проявления антиоксидантной активности [7].

Некоторые группы ученых доказали наличие у шиконина нейропротекторных свойств. Так, Nam K.N. с сотрудниками на модели стимулированной ишемии у мышей доказали, что шиконин обладает нейрозащитным действием, что может быть связано с его антиоксидантным эффектом [19].

В исследовании, проведенном Yao Xiong с коллегами, изучалось влияние β , β -диметилакрилшиконина (со степенью чистоты не менее 98 %) на клетки MCF-7 карциномы молочной железы. Карцинома молочной железы является наиболее часто диагностируемым видом рака у женщин во всех этнических группах, и по уровню смертности занимает в Китае 2 место. По результатам проведенного исследования, β , β -диметилакрилшиконин дозозависимо ингибировал пролиферацию клеток MCF-7 карциномы, положительно, путем стимулирования апоптоза [26]. Следовательно, β , β -диметилакрилшиконин можно назвать перспективным противоопухолевым агентом. Противоопухолевый эффект Воробейника был также продемонстрирован в эксперименте Rajasekar S. и соавт. *in vitro* на линии клеток меланомы B16F10 мышей, а также *in vivo* в эксперименте на мышах с имплантированными опухолями: использование экстракта привело к значительному сокращению роста (на 43 %) и веса (на 36 %) опухоли [21]. Таким образом, шиконин и его производные способны влиять на широкий спектр клеточных мишеней, связанных с развитием рака, в связи с чем, являются многообещающими противораковыми агентами.

Многочисленные исследования показали, что шиконин и его производные активны против многих грамположительных бактерий, таких как *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* и *Bacillus subtilis*, а также в отношении различных видов молочнокислых бактерий. В то же время они неактивны в отношении грамотрицательных бактерий, таких как *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Micrococcus luteus* [11, 20]. Однако некоторые работы не отрицают эффективности против *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* [4, 6]. Первоначально считалось, что антибактериальная активность шиконина основана на бактериостатическом эффекте, но исследование Parageorgiou V.P. и соавт. показало, что соединение обладает бактерицидными свойствами. В том же исследовании было высказано предположение, что шиконин может быть перспективным терапевтическим средством против метициллинустойчивого *Staphylococcus aureus* [11]. В 2002 году Shen C.C. с сотрудниками проанализировали активность шиконина и некоторых его производных против метициллинустойчивого *Staphylococcus aureus* и ванкомицинустойчивых *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*. В этом исследовании шиконин показал минимальную ингибирующую концентрацию

(МИК) 6,25 мкг/мл против *Staphylococcus aureus* (как метициллинустойчивого, так и неустойчивого) и 50 и 25 мкг/мл против *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis* соответственно [23]. Li и соавт. опубликовали работу, в которой они дали значение МИК 125 мкг/мл против *Staphylococcus aureus*, но эти авторы не изучали эффект шиконина на метициллинустойчивые штаммы [15]. Видно, что разница в МИК в обоих исследованиях отличается в 20 раз, поэтому есть смысл в проведении дальнейших исследований в данном направлении.

Lindy с коллегами провели исследование, задачей которого были охарактеризовать продукцию нафтохиноновых пигментов в культуре корней Воробейника и проанализировать влияние шиконина и его производных на штаммы почвенных микроорганизмов. Результаты подтвердили, что не все микроорганизмы одинаково чувствительны к шиконину: *Escherichia coli*, два патогенных штамма *Erwinia* не были чувствительны к шиконину, в то время как рост непатогенной *Erwinia herbicola* был подавлен. Рост всех грамположительных штаммов был ингибирован [16]. Таким образом, противомикробная активность шиконина и его производных была подтверждена опытным путем многими исследователями в независимых экспериментальных работах.

Что касается противогрибковых свойств шиконина и его производных, то литературные данные также представляют неоднозначные результаты. Parageorgiou V.P. с соавторами исследовали свойства шиконина и дезоксишиконина против пяти видов грибов: *Saccharomyces sake*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsulans*, *Microsporum gypseum* и *Epidermophyton fluccosum*. Было доказано, что оба соединения оказывают фунгистатическое, а не фунгицидное действие, причем, дезоксишиконин показал себя как более активное соединение [20]. В опубликованной в 2002 году работе Sasaki K. и соавт. приведено сравнение эффектов шиконина и флуконазола: противогрибковое действие шиконина в 4 раза выше против *Candida krusei*, в 2 раза выше против *Saccharomyces cerevisiae* и равно по силе флуконазолу против *Candida glabrata*. Дезоксишиконин также показал более высокую активность против *C. krusei* и *S. cerevisiae*, чем флуконазол, в то время как другие производные оказались менее активными [22]. Miao с коллегами показали, что шиконин активен в отношении *C. albicans*, включая несколько флуконазол-резистентных штаммов [17]. Таким образом, есть смысл в проведении дополнительных исследований в данном направлении.

Michaelakis A. с сотрудниками показали наличие у шиконина и его производных ларвицидной активности и оценили их дозозависимый эффект против личинок *Aedes Aegypti* [18]. В другом исследовании ими были синтезированы три ацетилированных производных шиконина и показано, что гидроксильные группы играют второстепенную роль в эффективности этих соединений против личинок *Culex Pipiens*, а хиноновый фрагмент имеет первостепенное значение [18].

В 2011 году Gao H. с коллегами сообщили о противовирусном эффекте шиконина. В эксперименте использовали шиконин степенью чистоты 99 % (по

данным ВЭЖХ) и выявили, что он ингибирует рост аденовирусов в зависимости от концентрации [10]. Кроме того, исследования Chen X. и соавт. обнаружили, что шиконин уменьшает скорость репликации ВИЧ-1 [9]. Эти результаты показывают, что шиконин можно признать перспективным природным противовирусным средством.

Ускорение процесса заживления ран под действием Воробейника было известно с самых давних времен. Однако, механизм ранозаживляющего действия остается предметом многих споров. Исследование, проведенное Shu-Yi Yin с коллегами показало, что наружное применение шиконина *in vivo* стимулирует хемотаксис клеток, адгезию, клеточный иммунный ответ, тем самым ускоряет процесс заживления ран [24]. Журавлёв Ю.Н. с сотрудниками установили положительный терапевтический эффект масла шиконинового при рожистых воспалениях, трофических язвах, пиодермии, стрептодермии и других инфекционно-воспалительных процессах [2, 3, 5]. Таким образом, для лечения инфицированных ран использование лекарственных форм с шиконином и его производными может быть очень перспективным. Однако необходимо более глубокое изучение данного свойства, чтобы выяснить механизм ранозаживляющего действия.

Известно, что УФ-облучение является одной из основных причин повреждения кожи. Как сообщают Takahiro I. и соавт., экспозиция УФ лучами вызывает патологические изменения в ней, включая эритему, что характерно для солнечных ожогов, а длительное УФ облучение приводит к деградации клеток, развитию эластоза, к повышению риска эпителиального рака кожи. Первоначально в ходе своего эксперимента Takahiro I. с соавт. установили, что жизнеспособность УФ-облученных клеток уменьшалась в зависимости от дозы облучения. Однако обработка экстрактом Воробейника привела к восстановлению нормального внешнего вида УФ-облученных клеток, к угнетению выработки в них провоспалительных цитокинов. Кроме того, было обнаружено значительное ингибирование апоптоза. Таким образом, в результате исследования было доказано, что экстракт корня Воробейника краснокорневого уменьшает повреждения, вызванные УФ облучением, что позволяет предполагать перспективное применение данных соединений для защиты кожи от пагубных эффектов УФ [25].

На основе проанализированного материала можно сделать вывод, что на современном этапе шиконин и его производные находятся в центре внимания как перспективные биологически активные соединения из-за выраженной фармакологической активности. Их лечебные свойства были доказаны многочисленными независимыми исследованиями. Тем не менее, сохраняется неопределенность в ряде вопросов, поскольку результаты некоторых исследований противоречат друг другу. Поэтому будущие исследования должны быть направлены не только на выяснение молекулярных мишеней воздействия шиконина и некоторых его производных, но и на определение клинического потенциала этих биологически активных соединений.

1. Дайронас Ж.В., Зилфикаров И.Н. Природные нафтохиноны: перспективы медицинского применения. – Щелково: Издатель Мархотин П.Ю., 2011. – 252 с.
2. Журавлев Ю.Н., Федореев С.А., Булгаков В.П., Музарок Т.И., Береснева Н.В., Головки Е.И. Противовоспалительное и антимикробное средство «Масло шикониновое» // Патент Российской Федерации № 2141840, 1999. – Бюл. № 33.
3. Исследование химического состава и биологической активности хиноидных пигментов клеточной культуры ВК-39F *Lithospermum erythrorhizon* Sieb. et Zuss. // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения «Фитофарм 2003»: материалы 7 междунар. съезда 5-7 июля 2003 г. – СПб.: Пушкин, 2003. – С. 20-24.
4. Карягина Т.Б., Арзуманян В.Г., Тимченко Т.В., Баирамашвили Д.И. Антимикробная активность препаратов шиконина // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35, № 8. – С. 30-31.
5. Федореев С.А. Химический состав и биологическая активность хиноидных и полифенольных соединений из дальневосточных растений *Lithospermum erythrorhizon*, *Eritrichium sericeum*, *Maackia amurensis*, *Vitis amurensis*, *Taxus cuspidate* и их клеточных культур. Препарат маскар из древесины мааки амурской: автореф. дисс. ... д-ра хим. наук. – Владивосток, 2010. – 48 с.
6. Якубовская А.Я., Похило Н.Д., Ануфриев В.Ф., Анисимов М.М. Синтез, антимикробная и противогрибковая активность соединений нафтазаринового ряда // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43, № 7. – С. 22-24.
7. Assimopoulou A.N., Papageorgiou V.P., Radical scavenging activity of *Alkanna tinctoria* root extracts and their main constituents, hydroxynaphthoquinones // *Phytotherapy Research*. – 2005. – Vol. 19. – P. 141-147.
8. Chen X., Yang L., et al. Cellular pharmacology studies of shikonin derivatives // *Phytotherapy Research*. – 2002. – Vol. 16. – P. 199-209.
9. Chen X., Yang L., Zhang N., et al. Shikonin, a component of Chinese herbal medicine, inhibits chemokine receptor function and suppresses human immunodeficiency virus type 1 // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2003. – Vol. 47. – P. 2810-2816.
10. Gao H., Liu L., Qu Z.Y., Wei F.X., Wang S.Q., et al. Anti-adenovirus activities of shikonin, a component of Chinese herbal medicine in vitro // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. – 2011. – Vol. 34. – P. 197-202.
11. Isabel Andújar, José Luis Ríos, Rosa María Giner, María Carmen Recio. Pharmacological properties of shikonin – a review of literature since 2002 // *Planta Medica*. – 2013. – Vol. 79. – P. 1685-1697.
12. Kourounakis A.P., Assimopoulou A.N., Papageorgiou V.P., Gavalas A., Kourounakis P.N. Alkannin and shikonin: effect on free radical processes and on inflammation – a preliminary pharmacological investigation // *Arch. Pharm. (Weinheim)*. – 2002. – Vol. 335. – P. 262-266.
13. Kundakovic T., Fokialakis N., Dobric S., Pratinis H., et al. Evaluation of the anti-inflammatory and cytotoxic activities of naphthazarin and derivatives from *Onosma leptantha* // *Phytomedicine*. – 2006. – Vol. 13. – P. 290-294.
14. Kyu Yeon Han, Taek Hwan Kwon, Tae Hoon Lee, et al. Suppressive effects of *Lithospermum erythrorhizon* extracts on lipopolysaccharide-induced activation of AP-1 and NF- κ B via mitogen-activated protein kinase pathways in mouse macrophage cells // *BMB Reports*. – 2007. – P. 328-333.
15. Li H.M., Tang Y.L., Zhang Z.H., Liu C.J., et al. Compounds from *Arnebia euchroma* and their related anti-HCV and antibacterial activities // *Planta Medica*. – 2012. – Vol. 78. – P. 39-45.
16. Lindy A. Brigham, Paula J. Michaels, Hector E. Flores. Cell-specific production and antimicrobial activity of naphthoquinones in roots of *Lithospermum erythrorhizon* // *Plant physiology*. – 1999. – Vol. 119 (2). – P. 417-428.
17. Miao H., Zhao L., Li C., Shang Q., Lu H., et al. Inhibitory effect of shikonin on *Candida albicans* growth // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. – 2012. – Vol. 35. – P. 1956-1963.
18. Michaelakis A., Strongilos A.T., Bouzas E.A., Koliopoulos G., Couladouros E.A. Larvicidal activity of naturally occurring naphthoquinones and derivatives against the West Nile virus vector *Culex pipiens* // *Parasitology Research*. – 2009. – Vol. 104. – P. 657-662.
19. Nam K.N., Son M.S., Park J.H., Lee E.H. Shikonins attenuate microglial inflammatory responses by inhibition of ERK, Akt, and NF- κ B: neuroprotective implications // *Neuropharmacology*. – 2008. – Vol. 55. – P. 819-825.
20. Papageorgiou V.P., Assimopoulou A.N., Couladouros E.A., Hepworth D., Nicolaou K.C. The chemistry and biology of alkannin, shikonin, and related naphthazarin natural products // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1999. – Vol. 38. – P. 270-301.
21. Rajasekar S., Park da J., Park C., Park S., et al. In vitro and in vivo anticancer effects of *Lithospermum erythrorhizon* extract on B16F10 murine melanoma // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2012. – Vol. 144. – P. 335-345.
22. Sasaki K., Abe H., Yoshizaki F. In vitro antifungal activity of naphthoquinone derivatives // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. – 2002. – Vol. 25. – P. 669-670.
23. Shen C.C., Syu W.J., Li S.Y., Lin C.H., Lee G.H., Sun C.M. Antimicrobial activities of naphthazarins from *Arnebia euchroma* // *Journal of Natural Products*. – 2002. – Vol. 65. – P. 1857-1862.
24. Shu-Yi Yin, An-Ping Peng, Li-Ting Huang, et al. The phytochemical shikonin stimulates epithelial-mesenchymal transition (EMT) in skin wound healing // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. – 2013. – article id 262796. – 13 p.
25. Takahiro Ishida, Ikuyo Sakaguchi. Protection of human keratinocytes from uvb-induced inflammation using root extract of *Lithospermum erythrorhizon* // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. – 2007. – Vol. 30 (5). – P. 928-934.
26. Yao Xiong, Xiu-Ying Ma, Ziran Zhang, et al. Apoptosis induced by β , β -dimethylacrylshikonin is associated with Bcl-2 and Nf- κ B in human breast carcinoma mcf-7 cells // *Oncology letters*. – 2013. – Vol. 6. – P. 1789-1793.

1. Dayronas J.V., Zilfikarov I.N. Natural naphthoquinones: perspectives of medical application. – Schyolkovo: Publisher Marhotin P. Yu., 2011. – P. 252.
2. Zhuravlev Yu.N., Fedoreev S.A., Bulgakov V.P., Muzarok T.I., Beresneva N.V., Golovko E.I. Anti-inflammatory and antimicrobial agent «Oil of shikonin» // Patent of Russian Federation № 2141840, 1999. Bull. № 33.
3. The study of the chemical composition and biological activity of quinoid pigments of cell culture VK-39F *Lithospermum erythrorhizon* Sieb. et Zucc. // Actual problems of creating new drugs of natural origin «Phytopharm 2003»: materials of 7 int. congress July 5-7, 2003. – SPb.: Pushkin, 2003. – P. 20-24.
4. Karyagina T.B., Arzumanyan V.G., Timchenko T.V., Bairamashvili D.I. Antimicrobial activity of drugs with shikonin // Chemical and Pharmaceutical Journal. – 2001. – Vol. 35, № 8. – P. 30-31.
5. Fedoreev S.A. The chemical composition and biological activity of quinoid and polyphenolic compounds from Far Eastern plants *Lithospermum erythrorhizon*, *Eritrichium sericeum*, *Maackia amurensis*, *Vitis amurensis*, *Taxus cuspidata* and their cell cultures. The drug Maskar from wood of *Maackia amurensis*: the synopsis. dis. doc. chem. sciences. – Vladivostok, 2010. – P. 48.
6. Yakubovskaya A.Ya., Pohilo N.D., Anoufrieve V.F., Anisimov M.M. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of the naftazarin compounds // Chemical and Pharmaceutical Journal. – 2009. – Vol. 43, № 7. – P. 22-24.
7. Assimopoulou A.N., Papageorgiou V.P., Radical scavenging activity of *Alkanna tinctoria* root extracts and their main constituents, hydroxynaphthoquinones // Phytotherapy Research. – 2005. – Vol. 19. – P. 141-147.
8. Chen X., Yang L., et al. Cellular pharmacology studies of shikonin derivatives // Phytotherapy Research. – 2002. – Vol. 16. – P. 199-209.
9. Chen X., Yang L., Zhang N., et al. Shikonin, a component of Chinese herbal medicine, inhibits chemokine receptor function and suppresses human immunodeficiency virus type 1 // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2003. – Vol. 47. – P. 2810-2816.
10. Gao H., Liu L., Qu Z.Y., Wei F.X., Wang S.Q., et al. Anti-adenovirus activities of shikonin, a component of chinese herbal medicine in vitro // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2011. – Vol. 34. – P. 197-202.
11. Isabel Andujar, José Luis Ríos, Rosa María Giner, María Carmen Recio. Pharmacological properties of shikonin – a review of literature since 2002 // Planta Medica. – 2013. – Vol. 79. – P. 1685-1697.
12. Kourounakis A.P., Assimopoulou A.N., Papageorgiou V.P., Gavalas A., Kourounakis P.N. Alkannin and shikonin: effect on free radical processes and on inflammation – a preliminary pharmacochemical investigation // Arch Pharm (Weinheim). – 2002. – Vol. 335. – P. 262-266.
13. Kundakovic T., Fokialakis N., Dobric S., Pratinis H., et al. Evaluation of the anti-inflammatory and cytotoxic activities of naphthazarin and derivatives from *Onosma leptantha* // Phytomedicine. – 2006. – Vol. 13. – P. 290-294.
14. Kyu Yeon Han, Taek Hwan Kwon, Tae Hoon Lee, et al. Suppressive effects of *Lithospermum erythrorhizon* extracts on lipopolysaccharide-induced activation of AP-1 and NF- κ B via mitogen-activated protein kinase pathways in mouse macrophage cells // BMB Reports. – 2007. – P. 328-333.
15. Li H.M., Tang Y.L., Zhang Z.H., Liu C.J., et al. Compounds from *Arnebia euchroma* and their related anti-HCV and antibacterial activities // Planta Medica. – 2012. – Vol. 78. – P. 39-45.
16. Lindy A. Brigham, Paula J. Michaels, Hector E. Flores. Cell-specific production and antimicrobial activity of naphthoquinones in roots of *lithospermum erythrorhizon* // Plant physiology. – 1999. – Vol. 119 (2). – P. 417-428.
17. Miao H., Zhao L., Li C., Shang Q., Lu H., et al. Inhibitory effect of shikonin on *Candida albicans* growth // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2012. – Vol. 35. – P. 1956-1963.
18. Michaelakis A., Strongilos A.T., Bouzas E.A., Koliopoulos G., Couladouros E.A. Larvicidal activity of naturally occurring naphthoquinones and derivatives against the West Nile virus vector *Culex pipiens* // Parasitology Research. – 2009. – Vol. 104. – P. 657-662.
19. Nam K.N., Son M.S., Park J.H., Lee E.H. Shikonins attenuate microglial inflammatory responses by inhibition of ERK, Akt, and NF- κ B: neuroprotective implications // Neuropharmacology. – 2008. – Vol. 55. – P. 819-825.
20. Papageorgiou V.P., Assimopoulou A.N., Couladouros E.A., Hepworth D., Nicolaou K.C. The chemistry and biology of alkannin, shikonin, and related naphthazarin natural products // Angewandte Chemie International Edition in English. – 1999. – Vol. 38. – P. 270-301.
21. Rajasekar S., Park da J., Park C., Park S., et al. In vitro and in vivo anticancer effects of *Lithospermum erythrorhizon* extract on B16F10 murine melanoma // Journal of Ethnopharmacology. – 2012. – Vol. 144. – P. 335-345.
22. Sasaki K., Abe H., Yoshizaki F. In vitro antifungal activity of naphthoquinone derivatives // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2002. – Vol. 25. – P. 669-670.
23. Shen C.C., Syu W.J., Li S.Y., Lin C.H., Lee G.H., Sun C.M. Antimicrobial activities of naphthazarins from *Arnebia euchroma* // Journal of Natural Products. – 2002. – Vol. 65. – P. 1857-1862.
24. Shu-Yi Yin, An-Ping Peng, Li-Ting Huang, et al. The phytochemical shikonin stimulates epithelial-mesenchymal transition (EMT) in skin wound healing // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2013. – 13 p.
25. Takahiro Ishida, Ikuyo Sakaguchi. Protection of human keratinocytes from uvb-induced inflammation using root extract of *Lithospermum erythrorhizon* // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2007. – Vol. 30 (5). – P. 928-934.
26. Yao Xiong, Xiu Ying Ma, Ziran Zhang, et al. Apoptosis induced by β,β dimethylacrylshikonin is associated with Bcl 2 and Nf κ B in human breast carcinoma mcf 7 cells // Oncology letters. – 2013. – Vol. 6. – P. 1789-1793.

Координаты для связи с авторами: Таран Любовь Михайловна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ДВГМУ, тел. +7-924-200-20-73, e-mail: lmt_amic@mail.ru; Слободенюк Елена Владимировна – д-р биол. наук, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ДВГМУ, e-mail: helena-slobodenuk@yandex.ru; Башаров Александр Яковлевич – канд. фарм. наук, зав. кафедрой фармацевтической технологии ДВГМУ, e-mail: bavs@rambler.ru.



УДК 616.74-009.17

Д.Ю. Конькова

ИСТОРИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МИАСТЕНИИ: ОТ ОПИСАНИЯ СИМПТОМОВ ДО ИЗУЧЕНИЯ ПАТОГЕНЕЗА

*Амурская государственная медицинская академия, 675000, ул. Горького 95,
тел. 8-(4162)-31-90-07, e-mail: amurgma@list.ru, г. Благовещенск*

Резюме

Проанализированы данные по истории изучения миастении: от первых описаний до определения ключевых звеньев этиопатогенеза. Обобщены сведения о связи миастении с гиперплазией вилочковой железы, тимомой, особенностями иммунного статуса и HLA-фенотипом.

Ключевые слова: миастения, тимус, патогенез, антитела к ацетилхолиновым рецепторам.

D.Yu. Konkova

HISTORY OF MYASTHENIA STUDIES – FROM THE SYMPTOMS DESCRIPTION TO THE PATHOGENESIS INVESTIGATION

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

Summary

The history of myasthenia studying going from the first description to the main stages of etiopathogenesis – were analyzed. Data about the relation between thymoma, thymus hyperplasia, immune state, HLA-phenotype and the disease are presented.

Key words: myasthenia, thymus, pathogenesis, autoantibodies against the nicotinic acetylcholine receptor.

Миастения (myasthenia gravis) – тяжелое аутоиммунное неврологическое заболевание, характеризующееся нарушением нервно-мышечной передачи и проявляющееся слабостью и патологической утомляемостью поперечнополосатых мышц.

Обзор некоторых исторических фактов находим в многотомном руководстве по неврологии (Том VII, Гращенко Н.И., Перельман Л.Б., 1960). Первые описания болезни были даны английским врачом Т. Уиллис в 1672 г. – «...женщина постепенно и временно теряла силу и возможность говорить, пока не стала молчать как рыба». Позднее, болезнь подробно освещалась в статьях S. Wilks (1877), W. Erb (1879), Н. Орпенгейм (1887). S. Wilks в 1877 году наблюдал случай бульбарного паралича с вовлечением дыхательной мускулатуры, закончившийся смертью. При аутопсии не было обнаружено никаких изменений. Начало клинического изучения миастении связывается с именем W. Erb, представившего более детальную характеристику клинических проявлений заболевания (1879). Им было описано 3 случая миастении. Отмечено отсутствие

мышечных атрофий и расстройств чувствительности. Описание следующего симптома болезни принадлежит S. Goldflam (1893). Помимо выраженной мышечной утомляемости, он отмечает второе проявление миастении – склонность к ремиссиям. В соответствии с именами ученых, давших начало изучения этой нозологической формы, другое название миастении – «болезнь Эрба – Гольдфлама» [2, 5]. W.R. Gowers (1893) трактовал миастению с бульбарным синдромом как «хронический периферический нейрит». Одновременно с этим он привел случай гибели больного от диспноэ вследствие паралича межреберных мышц [2].

В последующие годы описываются и другие симптомы, встречающиеся при миастении – парестезии в конечностях, языке, гиперсаливация [13], ощущение жжения в конъюнктиве, изменение вкуса, полей зрения (А.П. Кожевников, Г.И. Маркелов), зрачковых реакций, снижение остроты цветного зрения, усиливающиеся при повторных раздражениях (М.Я. Явчуновский), изменения слуха в виде слуховой утомляемости (Г.И. Маркелов, И.И. Русецкий) [7, 13]. Подобные