
ANNALES HORTICULTURAE

wcześniej – formerly
Annales UMCS sectio EEE Horticultura

VOL. XXVIII (4)

2018

CC BY–NC–ND

DOI: 10.24326/ah.2018.4.2

Katedra Warzywnictwa i Roślin Leczniczych, Wydział Ogrodnictwa i Architektury Krajobrazu,
Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, ul. S. Leszczyńskiego 58, 20-068 Lublin
e-mail: renata.nurzynska@up.lublin.pl

RENATA NURZYŃSKA-WIERDAK, JAN DYDUCH,
AGNIESZKA SAWICKA, HELENA ŁABUDA, HALINA BUCZKOWSKA

Ostropest plamisty (*Silybum marianum* [L.] Gaertn.) – fitochemia i efekty terapeutyczne

Milk thistle (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) – phytochemistry
and therapeutic effects

Streszczenie. Ostropest plamisty (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) jest obecnie jednym z ważniejszych gatunków roślin leczniczych uprawianym na plantacjach zielarskich. Surowcem zielarskim ostropestu jest owoc (*Silybi mariani fructus*) zawierający kompleks flawonolignanów określanych jako sylimaryna. Sylimaryna wykazuje działanie ochronne i regenerujące względem uszkodzonych komórek wątroby. Działanie ochronne sylimaryny wiąże się z jej aktywnością antyoksydacyjną, przeciwzapalną, przeciwwirusową, a także odtruwającą. Związek ten wpływa również na syntezę RNA i DNA. Sylimaryna jest obecnie szeroko stosowana jako środek terapeutyczny w leczeniu wielu ostrych i przewlekłych chorób wątroby. Ostatnie badania dowodzą, że sylimaryna jest skutecznym lekiem przeciwwirusowym w przypadku wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV). Wskazywana jest także jako obiecujący środek przeciwnowotworowy, przeciwcukrzycowy i nefroochronny. W lecznictwie i kosmetologii zastosowanie ma także olej z nasion ostropestu, bogaty w cenne kwasy tłuszczowe, fosfolipidy i witaminę E.

Słowa kluczowe: rośliny lecznicze, sylimaryna, schorzenia wątroby, aktywność antyoksydacyjna

WSTĘP

Produkty lecznicze pochodzenia roślinnego są ważnym elementem współczesnej farmacji. W dzisiejszych czasach obserwuje się ożywienie zainteresowania grupą leków ziołowych w postaci standaryzowanych ekstraktów, między innymi ze względu na liczne efekty uboczne i wysokie koszty opatentowanych leków chemicznych. Zapewnienie bezpieczeństwa, jakości i skuteczności leków ziołowych stało się ostatnio kluczową

kwestią w krajach uprzemysłowionych i rozwijających się. Poprzez standaryzację i ocenę działania aktywnych związków roślinnych preparaty ziołowe stają się nowoczesnym, bezpiecznym i skutecznym środkiem leczniczym [Rafieian-Kopaei 2012, Jamshidi-Kia i in. 2018]. Cennym źródłem substancji aktywnych wykorzystywanych do produkcji farmaceutycznej jest ostropest plamisty (*Silybum marianum* [L.] Gaertn.), należący do rodziny astrowatych (Asteraceae). Nazwą synonimową, chociaż praktycznie nieużywaną, jest *Carduus marianus* L. [Andrzejewska i Skinder 2006]. Rodzaj *Silybum* obejmuje dwa gatunki: *Silybum eburneum* Coss. et Dur., o zielonych liściach, oraz *Silybum marianum* L. Gaertn., o liściach biało-zielonych. Nazwa rodzajowa pochodzi od greckiego słowa *silybon* (lub *silybos*), oznaczającego kępę [Alemardan i in. 2013], co nawiązuje do pokroju młodych roślin. Niektórzy wyodrębniają dwie odmiany ostropestu: *S. marianum* var. *marianum* o kwiatach purpurowych i *S. marianum* var. *albiflora* tworzącej białe kwiaty [Sharaf i in. 2011]. W stanie naturalnym ostropest plamisty występuje w basenie Morza Śródziemnego, od Półwyspu Pirenejskiego aż po Iran, a także na Maderze, Wyspach Kanaryjskich, w Północnej Afryce oraz Azji Zachodniej i Środkowej (Indie, Pakistan) [Strzelecka i Kowalski 2000, Alemardan i in. 2013]. Jego właściwości lecznicze wykorzystywane są na całym Bliskim Wschodzie [Azaizeh i in. 2003, Chambreau i MacLaren 2007]. Obecnie jako forma dzika spotykany jest w części środkowej i południowej Europy, Australii oraz w Azji Mniejszej. Dziko rosnące rośliny na stanowiskach naturalnych spotkać można także w Afryce i Nowej Zelandii, Ameryce Północnej i Południowej [Senderski 2007, Van Wyk i Wink 2008, Alemardan i in. 2013].

Ostropest plamisty znajduje się w grupie najważniejszych roślin leczniczych pozyskiwanych z upraw, przede wszystkim w krajach południowej i środkowej Europy, Ameryki Północnej i Południowej oraz Australii [Rutkowski 2006]. Uprawy ostropestu w Polsce zlokalizowane są głównie w centralnej i północnej części kraju [Andrzejewska i Skinder 2006]. Obecnie, oprócz wykorzystania w przemyśle farmaceutycznym ekstraktu z owoców ostropestu zawierającego aktywny kompleks flawonolignanów, olej tłoczony z nasion stosowany jest do nawilżenia i regeneracji skóry [Glinka i Góra 2000, Gazak i in. 2007, Subramaniam i in. 2008, Nikbakhit i in. 2011, Hoffmann 2016]. W niektórych krajach Europy ostropest spożywany jest w stanie świeżym: kielki i całe rośliny. Prażone nasiona ostropestu wykorzystywane są jako substytut kawy [Hussain i in. 2010, Aliyas 2017]. Ostropest plamisty jest gatunkiem diploidalnym z liczbą $2n = 2x = 34$ chromosomów, o kariotypie składającym się z 6 par chromosomów metacentrycznych, 10 par chromosomów submetacentrycznych i 1 pary chromosomów akrocentrycznych [Kamel 2004, Asghari-Zakaria i in. 2008, Alemardan i in. 2013]. Skład kompleksu flawonolignanów zależy od genotypu [Samu i in. 2004, Nyireddy i in. 2008]. Martin i in. [2006] podają, iż udało się pozyskać w uprawie lokalnej odmiany ostropestu w Nowej Zelandii nawet $18 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ sylimaryny, podczas gdy odmiany niemieckie zawierają jej $6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$. Podobne wyniki uzyskano w badaniach nad genotypem pochodzącym z Chile [Hevia i in. 2007]. Dzikie populacje ostropestu z różnych regionów geograficznych stanowią cenną pulę genową, którą można wykorzystać do polepszenia plonu surowca [Alemardan i in. 2013]. Martinelli i in. [2017] opisali dwa stabilne chemotypy charakteryzujące się dużą zawartością zarówno sylikrystyny i sylibiny (chemotyp A), jak i sylidianiny (chemotyp B).

SUROWIEC ZIELARSKI OSTROPESTU (*Silybi mariani fructus*)

Surowcem ostropestu są dojrzałe owoce, pozbawione puchu kielichowego – *Silybi mariani fructus* syn. *Cardui mariae fructus* [Kohlmünzer 2007, Bacler-Żbikowska i Drobnik 2011]. Ostropest kwitnie od końca czerwca do połowy sierpnia, a owocem jest ciemna, duża niełupka opatrzona żółtoszarym puchem lotnym umożliwiającym rozsiewanie. Niełupki klasyfikowane są jako owoce pojedyncze (powstające tylko z jednej zalążni), suche i niepękające [Kwiatkowski i in. 2002]. Owoce ostropestu są jednocześnie materiałem siewnym. Są bardzo zróżnicowane pod względem wielkości, kształtu, barwy, a także zdolności kiełkowania [Marazzoni i Bombardelli 1995, Martinelli i in. 2016, Giuliani i in. 2018]. Ciemna barwa w pełni dojrzałych owoców wynika z obecności skondensowanych tanin. Zawartość garbników jest jednak stosunkowo niska, co stanowi korzyść ze względu na możliwość wykorzystania owoców ostropestu i pozostałości poekstrakcyjnych w sektorze pasz i żywności [Giuliani i in. 2018]. Istnieje ponadto zależność między przebiegiem pogody a występowaniem owoców o jasnej okrywie, czemu sprzyjają zwiększona ilość opadów i niska temperatura [Kwiatkowski i in. 2002, Dyduch i Najda 2007]. W Polsce ostropest wprowadzono do uprawy w latach siedemdziesiątych ubiegłego stulecia, a obecnie na plantacjach zielarskich uprawiana jest krajowa odmiana ‘Silma’, charakteryzująca się wysoką plennością niełupek (ok. $1,5 \text{ t} \cdot \text{ha}^{-1}$), małym udziałem owoców niewybarwionych w plonie, zawartością flawonolignanów na poziomie 3,39% w przeliczeniu na sylibinę, ograniczoną masą vegetatywną oraz wyrównanym, niewysokim łanem, co znacznie ułatwia sprzęt mechaniczny [Lewandowski 1992, Hasanloo i in. 2005, Seidler-Łożykowska 2009, Kucharski 2010].

KOMPLEKS AKTYWNY OWOCÓW OSTROPESTU

Niełupki ostropestu zawierają kompleks flawonolignanów określanych wspólną nazwą sylimaryna w ilości 1,0–3,05% [Ram i in. 2005, Sanchez-Sampedro i in. 2005, Kohlmünzer 2007, Andrzejewska i in. 2011]. Strukturalnie substancja ta stanowi połączenie fragmentu 3-hydroksyflawonu taksyfoliny z alkoholem koniferylowym i zlokalizowana jest w perykarpie niełupki [Hasanloo i in. 2008, Radjabian i in. 2008, Giuliani i in. 2018]. Jest to typ połączenia znany przy tworzeniu się lignanów [Kohlmünzer 2007]. Sylimaryna wykazuje działanie antyhepatotoksyczne, wpływa regenerująco na uszkodzone komórki wątroby. W jej skład wchodzi następujące składniki: sylibina, zwana również silibininą (w dwóch formach diastereoizomerycznych A i B oraz jej izomer izosylibina A i B), sylidianina, sylikrystyna oraz taksyfolina (rys. 1) [Marazzoni i Bombardelli 1995, Alikaridis i in. 2000, Kurkin i in. 2001, Carrier 2003, Kurkin 2003, Lee i Liu 2003, Sersen i in. 2006, Szałek i in. 2006, Lea i in. 2007, Nyireddy i in. 2008, Rai i in. 2011].

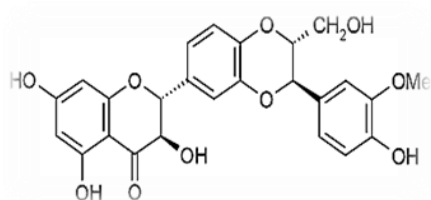
Struktura chemiczna sylibiny została ustalona przez Peltera and Hansela w 1968 r., jakkolwiek ostateczna konfiguracja w pozycjach C-2 i C-3 została odkryta przez tych samych badaczy w 1975 r. Sylibina, nazywana też flawobiną, sylimeryną, sylimaryną, ma wzór cząsteczkowy $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$ i masę cząsteczkową 482,4141. W strukturze sylibiny wyróżnia się dwie główne jednostki. Pierwsza oparta jest na taksyfolinie – flawononolu z grupy flawonoidów. Druga to jednostka fenylopropanoidów, która w tym przypadku jest alkoholem koniferilu. Te dwie jednostki połączone są w jedną strukturę pierścieniem

oksyranowym [Bijak 2017]. Sylibina uznawana jest za najsilniej działający składnik tego kompleksu [Karłowicz-Bodalska i Bodalski 2007, Rahimi i in. 2011]. Zheljazkov i in. [2006] podają następującą zawartość w niełupkach poszczególnych składników aktywnych: 0,26–0,36% taksyfolina, sylidianina 0,69–0,99%, sylibina 1,31–1,78% oraz izosylibina 0,27–0,39%. AbouZid i in. [2016] stwierdzili, że taksyfolina wykazuje najniższą korelację w stosunku do innych składników sylimaryny, natomiast sylibinina A jest dodatnio skorelowana z sylibiną B. Poppe i Petersen [2016] sugerują natomiast, że tworzenie sylikrystyny i sylidianiny jest silnie uzależnione od dostępnych stężeń taksyfoliny. Badania Martnelli i in. [2016] wskazują z kolei na silny związek między różnymi flawonolignanami oraz bardzo silną korelację pomiędzy całkowitą zawartością sylimaryny i izosylibiny A, co może wskazywać na centralną rolę izosylibiny A w szlaku biosyntezy sylimaryny. Według polskich norm jakościowych surowiec ostropestu powinien zawierać nie mniej niż 1,5% sylimaryny w przeliczeniu na sylibinę, strata masy po suszeniu nie powinna wynosić więcej niż 8%, a popiołu całkowitego – nie więcej niż 8% [Farmakopea Polska XI 2017]. Źródłem sylimaryny mogą też być liście ostropestu zawierające takie ilości tego składnika, że wydajność z uprawy jest lepsza niż w przypadku owoców. Ponadto ekstrakcja tych składników z liści jest tańsza i prostsza [Omar i in. 2012].

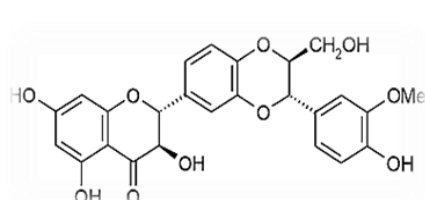
Oprócz kompleksu flawonolignanów surowiec ostropestu zawiera kwercetynę, histaminę, tyraminę, fitosterole, garbniki, śluzę, kwasy organiczne, związki mineralne (ok. 5%), wodę (do 7%), witaminy C i K [Baranowska i in. 2003, Malekzadeh i in. 2011]. W skład materiału zapasowego wchodzi głównie: olej (18–31%), a w nim 42–54% kwasu linolowego oraz 21–36% kwasu oleinowego [Alemardan i in. 2013], białko (25–30%), cukry (37,7%), błonnik (4,5%) oraz sterole (0,63%) z tokoferolem (0,038%) [Aliyas 2017]. Podstawowym aminokwasem białka nasion ostropestu jest kwas glutaminowy (18%), a udział aminokwasów egzogennych wynosi średnio 22 g w 100 g białka ogółem [Sadowska 2006].

Olej z nasion ostropestu zawiera fosfolipidy i jest źródłem naturalnej witaminy E, znacznie lepiej absorbowanej przez komórki organizmu człowieka niż jej odpowiednik syntetyczny [Hadolin i in. 2001]. Fathi-Achachlouei i Azadmard-Damirchi [2009] podają dla oleju ostropestu następującą zawartość tokoferoli, odpowiednio α -, β -, γ -, i δ -tokoferol: 187 – 465, 10 – 51, 9 – 12 i 18 – 80 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ oleju. Antyoksydanty ostropestu, w tym sylimaryna i witamina E, poprawiają aktywność cytochromu P450 – licznych i wielofunkcyjnych białek enzymatycznych katalizujących biosyntezę związków endogennych, głównie lipidów i ich pochodnych i przeciwdziałają rozwojowi chorób wątroby [Loguercio i Federico 2003, Wojdyło i in. 2007, Hasanloo i in. 2008], a także wykazują działanie zapobiegające powstawaniu i rozwojowi nowotworów [Bokemeyer i in. 1996]. Harrabi i in. [2016] dowiedli, że olej ostropestu tunezyjskiego charakteryzuje się bardzo niską zawartością cholesterolu w porównaniu z odmianami irańskimi i jordańskimi, przy czym zawartość steroli zależy od stopnia dojrzałości nasion. W fazie pełnej dojrzałości dominującym sterolem jest β -sitosterol ($46,50 \pm 0,8\%$), a wraz z rozwojem zwiększa się także ilość kampesterolu i stigmasterolu. Olej z nasion ostropestu płamistego ma charakterystyczny układ sterolowy, porównywalny z określonym dla oliwy i oleju kukurydzianego oraz charakterystyczny wzór profilu triacylogliceroli – podstawowych składników tłuszczów [Harrabi i in. 2015]. Skład trójglicerydów, ustalony jako pomiar jakości i czystości olejów roślinnych, jest coraz częściej stosowany w przemyśle spożywczym dla potwierdzenia autentyczności i oceny wartości odżywczej oleju.

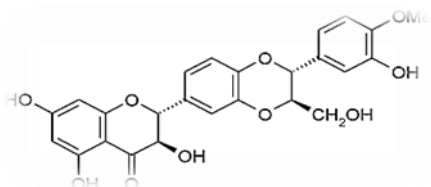
Skład chemiczny owoców ostropestu, a w zwłaszcza zawartość silymaryny daje możliwość wykorzystania ich w piekarnictwie. Sadowska [2006] podaje, że dodatek owoców ostropestu w ilości do 1,4 g na 250 g ciasta nie wpływa na zmianę cech sensorycznych oraz fizykochemicznych pieczywa pszennego.



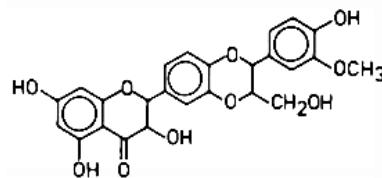
Sylibina A – Silybin A



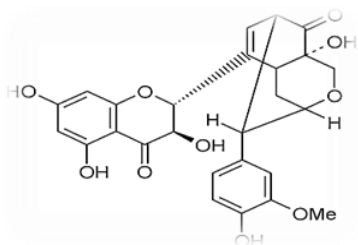
Sylibina B – Silybin B



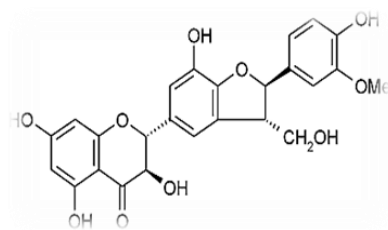
Izosylibina A – Isosilybin A



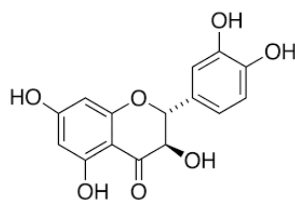
Izosylibina B – Isosilybin B



Sylidianina – Silydianin



Sylkrystyna – Silychristin



Taksyfolina – Taxifolin

Rys. 1. Wzory strukturalne substancji biologicznie aktywnych silymaryny [Minakhmetov i in. 2001, Kvasnicka i in. 2003, Kren i Walterova 2005, Shibano i in. 2007, Wallace i in. 2008, Wang i in. 2009, Alemardan i in. 2013].

Ryc. 1. Structural formulas of biologically active substances of silymarin [Minakhmetov *et al.* 2001, Kvasnicka *et al.* 2003, Kren i Walterova 2005, Shibano *et al.* 2007, Wallace *et al.* 2008, Wang *et al.* 2009, Alemardan *et al.* 2013]

EFEKTY TERAPEUTYCZNE STOSOWANIA SUROWCA OSTROPESTU

Aktywność hepatochronna. Efektem działania sylimaryny jest ochrona wątroby przed czynnikami toksycznymi oraz wspomaganie procesów regeneracji w uszkodzonym narządzie [Marazzoni i Bombardelli 1995, Niedworok i in. 1999, Frascini i in. 2002]. Działanie ochronne występuje na kilku poziomach, a jego mechanizmy są różnorodne, jest to mianowicie działanie przeciwutleniające, przeciwzapalne, przeciwwirusowe, hamowanie wnikania toksyn do wnętrza komórek wątrobowych oraz procesów włóknienia [Dvorak i in. 2003, Ptasznik 2004, Patel i in. 2010, Polyak 2010, Raskovic i in. 2011, Awan 2014]. Sylimaryna wpływa również na syntezę RNA i DNA. Ponadto zachowuje integralność błon hepatocytów i utrudnia wnikanie substancji toksycznych lub ksenobiotyków. Sylimaryna działa zatem zarówno hepatoprotekcyjnie, jak i regenerująco. Mechanizm działania polega na redukcji wolnych rodników wytworzonych przez toksyny uszkadzające błony komórkowe oraz inhibicję poprzez zewnętrzną modyfikację błony komórkowej hepatocytów. Ze względu na swój fenolowy charakter sylimaryna jest zdolna do oddawania elektronów w celu stabilizacji wolnych rodników i reaktywnych form tlenu. Wpływa również na wewnątrzkomórkowy glutation, który zapobiega lipoperoksydacji błon komórkowych [Patel i in. 2010, Raskovic i in. 2011, Awan 2014]. Hagymasi i in. [2002] stwierdzili, że sylimaryna poprawia obronny system antyoksydacyjny organizmu i może być pomocna w leczeniu cholestazy – zastoju żółci w wątrobie i drogach żółciowych. Sylimaryna jest mieszaniną siedmiu głównych składników: taksyfoliny, sylibiny, silydianiny, sylibiny A, sylibiny B, izosyliny A i izosyliny B [David i in. 2003, Anthony i Saleh 2012]. Taksyfolina wskazywana jest jako niezwykle skuteczny składnik sylimaryny, jednocześnie niewykazujący cytotoksyczności [Anthony i Saleh 2013]. Związek ten jest jedynym izomerem sylimaryny, który nie należy do grupy flawolignanów i jest związany z kwercetyną, wykazując silne działanie przeciwutleniające. Anthony i Saleh [2013] wspominają, że podawanie ekstraktów z ostropestu może wzmacniać działanie przeciwutleniające sylimaryny stosowanej jako suplement diety i poprawiać jej skuteczność.

Badania aktywności oraz możliwości stosowania sylimaryny prowadzone są na różnych modelach uszkodzenia wątroby, w tym powodowanych etanolem. Aktualne dane wskazują, że stosowanie sylimaryny u pacjentów z alkoholową marskością wątroby może łagodzić obrażenia, przy czym leczenie sylimaryną nie wpływa na śmiertelność [Vargas-Mendoza i in. 2014]. Badania Polyak i in. [2010] dotyczące oceny działania kompleksu sylimaryny dowiodły, że największą aktywność w tym względzie wykazywały: taksyfolina, izosylibina A, izosylibina B, sylibina A, sylibina B oraz sylibinina – mieszanina sylibiny A i B. Wyniki tych badań wskazują, że związki sylibiny i jej pochodnych mogą wpływać na przebieg HCV u niektórych pacjentów. Sylimaryna była i jest obecnie szeroko stosowana jako środek terapeutyczny dla wielu ostrych i przewlekłych chorób wątroby. Ostatnie badania dowodzą również, że sylimaryna jest skutecznym lekiem przeciwwirusowym w przypadku zapalenia wątroby typu C (HCV) [Wagoner i in. 2010].

Niełupki ostropestu wykorzystywane są do produkcji leków o działaniu ochronnym przeciw szkodliwemu działaniu na wątrobę różnych substancji toksycznych występujących w muchomorze sromotnikowym (falloidyna, α -amanityna), alkoholu, a także silnie działających leków – cytostatyków [Schonfeld i in. 1997, Pares i in. 1998, Abenavoli i in. 2010] Sylimaryna jest uznanym dzisiaj lekiem skutecznie ochraniającym komórki

wątroby [El-Samaligy i in. 2006, Zholobenko i Modriansky 2014]. Działanie substancji aktywnych ostropestu może mieć znaczenie także dla ochrony komórek wątroby przed szkodliwym działaniem nanocząstek, struktur o wielkości poniżej 100 nm, naturalnie występujących w środowisku oraz pojawiających się na skutek działalności człowieka. Narażenie na nanocząstki w środowisku pracy może występować: w sektorze badań i rozwoju nanotechnologii, przemyśle chemicznym, farmaceutycznym i kosmetycznym, gałęziach przemysłu zajmujących się materiałami w postaci pyłów, przemyśle spawalniczym oraz innych procesach z ich udziałem [Świdwińska-Gajewska i Czerczak 2007]. Nanostruktury stanowią nowe wyzwanie toksykologiczne [Elsaesser i Howard 2012]. Ich wpływ na zdrowie człowieka nie jest jeszcze w pełni wyjaśniony. Z badań na szczurach wynika, że nanocząstki złota mogą wchłaniać się drogą oddechową oraz z przewodu pokarmowego. Miejscem kumulacji nanoobjektów złota u zwierząt laboratoryjnych są głównie wątroba i śledziona. [Yah 2013, Świdwińska-Gajewska i Czerczak 2017]. Abdelhalim i Jarrar [2012] stwierdzili, że nanocząstki złota, wchodząc w interakcje z białkami, szczególnie z enzymami, zaburzają mechanizmy antyoksydacyjne, prowadząc w dalszej kolejności do zwiększenia stresu oksydacyjnego, zaniku hepatocytów i martwicy komórek wątroby. Ahmadzadeh i in. [2017], oceniając doustne podawanie nanocząsteczek złota i sylimaryny szczurom laboratoryjnym, wykazali, że sylimaryna zmniejsza toksyczność wywołaną nanocząstkami złota u zwierząt z cukrzycą i może być rozważana w zastosowaniach klinicznych. Autorzy podkreślają, że wyniki te mogą być także pomocne dla osób narażonych na działanie nanomateriałów.

Aktywność antyoksydacyjna. Sylibina, oprócz działania antyhepatotoksycznego, ma właściwości przeciwutleniające, zarówno dla wątroby, jak i dla skóry [Lutomski 2001, Kurkin 2003, Gandhi i in. 2012]. Hadaruga i Hadaruga [2009] podają, że zarówno handlowy standardowy roztwór sylimaryny ($2 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$), jak i ekstrakt z owoców *Silybum marianum* mają dobrą aktywność antyoksydacyjną ocenianą metodą DPPH. Sylimaryna okazała się skutecznym przeciwutleniaczem w różnych testach *in vitro* [Zarban i Masood 2008, Koksai i in. 2009, Shaker i in. 2010]. Wyniki tych badań sugerują, że oprócz działań terapeutycznych sylimarynę można stosować również w celu minimalizowania lub zapobiegania utlenianiu lipidów w produktach farmaceutycznych, opóźniania tworzenia toksycznych produktów utleniania, utrzymywania wartości odżywczej i przedłużania okresu trwałości środków farmaceutycznych. Abdelazim [2017] wykazał, że aktywność antyoksydacyjna i przeciwdrobnoustrojowa sylimaryny zależy od jej stężenia. Odpowiednio skoncentrowana sylimaryna, zdaniem tego autora, może być zastosowana w przemyśle spożywczym jako naturalny przeciwutleniacz oraz środek przeciwdrobnoustrojowy.

Aktywność immunomodulująca. Ekstrakt z owoców ostropestu wykazuje silne działanie immunomodulujące [Amirghofran i in. 2000, Gharagozloo i in. 2010]. Meeran i in. [2006] opisali immunosupresyjną aktywność sylimaryny wywołaną promieniowaniem ultrafioletowym u doświadczalnych gryzoni. Długotrwałe podawanie sylimaryny wpływa na poprawę odporności poprzez zwiększenie poziomu limfocytów T, interleukin i redukcję wszystkich typów immunoglobulin [Meeran i in. 2006, Kumar i in. 2011]. W celach leczniczych stosowane są różne preparaty kompleksowe sylimaryny, niekiedy z dodatkiem innych związków wspomagających lub mających działanie żółciopędne, którego sylimaryna nie wykazuje [Kohlmünzer 2007].

Aktywność przeciwnowotworowa. W literaturze medycznej można odnaleźć doniesienia na temat działania przeciwnowotworowego ostropestu, którego ekstrakty hamują mnożenie się komórek rakowych [Greenlee i in. 2007, Hogan in. 2007, Sagar 2007, Deep 2010]. Ekstrakty z ostropestu zapobiegają między innymi rakowi prostaty, pęcherza, jajnika, płuc oraz piersi [Singh i Agarawal 2002, Shalan i in. 2005]. Badania Won i in. [2018] przeprowadzone *in vitro* i *in vivo* dowiodły, że sylimaryna hamuje proliferację komórek raka jamy ustnej HSC-4 i promuje apoptozę. Katiyar i in. [1997] wykazali, że sylimaryna działa ochronnie na komórki skóry, zapobiegając powstawaniu czerniaka. Kalla i in. [2014] dowiedli silnej aktywności antyproliferacyjnej sylimaryny w stosunku do linii komórkowych raka płuc i sutka, dodając, że związek ten może być pomocny w opracowaniu terapii przeciwnowotworowej. Montgomery i in. [2016] wykazali aktywność przeciwnowotworową oraz efekty synergiczne kurkuminy i sylimaryny. Leczenie skojarzone prowadziło do hamowania proliferacji komórek raka okrężnicy i zwiększonej apoptozy w porównaniu z komórkami traktowanymi pojedynczym związkiem. Hajighasemlou i in. [2014] określili inhibicyjny wpływ sylimaryny na dwie linie komórkowe raka sutka (BT-474, SK-BR-3). Autorzy wnioskują, że sylimaryna zwiększa obumieranie komórek w obu liniach komórkowych i może być stosowana razem z innymi lekami przeciwnowotworowymi w celu uzyskania lepszych wyników.

Wyzolowana sylibina ma działanie przeciwnowotworowe i stabilizujące funkcje błon komórkowych [Wesołowska i in. 2007]. Indukuje apoptozę komórek raka prostaty, redukuje inwazję raka wątroby oraz jest inhibitorem angiogenezy raka jamy ustnej [Bhatia i in. 1999, Kroll i in. 2007, Amado i in. 2011, Kauntz i in. 2012]. Stabilizuje błony komórkowe, chroni trzustkę, wątrobę, nerki przed toksycznym działaniem etanolu, chlorku węgla oraz działaniami niepożądanymi leków [Schonfeld i in. 1997]. Badania *in vitro* wykazały zahamowanie wzrostu ludzkich komórek nowotworu sutka i jajnika pod wpływem sylibiny, przy jednoczesnym stosowaniu doksorubicyny lub cisplatyny. Potwierdzono synergizm działania sylibiny oraz doksorubicyny, cisplatyny i karboplatyny, hamujący wzrost ludzkich komórek estrogenozależnego i estrogenoniezależnego raka sutka [Pyrzanowska i in. 2006]. Sylimaryna i sylibina wykazują silne działanie antyangiogenne i antyproliferacyjne na linie komórkowe raka jelita grubego, co może stanowić alternatywną opcję leczenia przeciwnowotworowego [Yang i in. 2003, Eo i in. 2015].

Aktywność przeciwdrobnoustrojowa. Ekstrakty z ostropestu wykazują dobrą aktywność przeciwko opornym szczepom bakterii, jak metycylinooporny *Staphylococcus aureus* (MRSA), oporny szczep *Escherichia coli* czy *Enterococcus faecalis* [Bajwa i in. 2016]. Sylimaryna działa przeciwdrobnoustrojowo w stosunku do bakterii Gram-dodatnich (*Bacillus subtilis*, *B. cereus*, *S. aureus*) i Gram-ujemnych (*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), grzybów pleśniowych z rodzaju *Aspergillus* i *Penicillium* oraz grzybów drożdżoidalnych (*Geotrichum candidum*), przy czym jej aktywność zwiększa się wraz ze wzrostem stężenia [Abdelazim 2017]. Wyniki badań Mojgan i Roya (2016) wskazują, że minimalne stężenie hamujące (MIC) sylimaryny wobec 10 badanych klinicznych szczepów bakterii Gram-ujemnych wynosi $128 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$. Autorzy sugerują, że sylimaryna nie jest korzystnym lekiem do leczenia patogennych bakterii Gram-ujemnych. Z kolei badania Radhika i in. [2017] dowodzą, że sylimaryna wykazuje dobre działanie przeciwdrobnoustrojowe w stosunku do mikroorganizmów próchnicowych oraz że sylibina ma również znaczący wpływ przeciwdrobnoustrojowy na patogeny jamy ustnej. Sylimarynę i sylibinę można zatem stosować jako odpowiedni lek do zwalczania próchnicy zębów oraz infekcji endo-

dontycznych [Radhika i in. 2017]. Badania Lee i in. [2012] wskazują, że sylibinina jest skutecznym środkiem przeciwko bakteriom próchnicotwórczym i patogenom przyzębia, szczególnie bakteroidom, oraz że sylibinina w połączeniu z innymi antybiotykami może być korzystna mikrobiologicznie, a nie antagonistyczna. Ponadto Ahmad i in. [2015] wykazali, że ekstrakt chloroformowy z części nadziemnych ostropestu jest skuteczny przeciwko *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae* i *Shigella* spp. i może być wzięty pod uwagę jako potencjalne źródło naturalnych antybiotyków.

Aktywność przeciwzapalna. Svobodova i in. [2006] w badaniach nad ostropestem potwierdzili, że sylimaryna może być wykorzystana w leczeniu uszkodzeń i stanów zapalnych skóry indukowanych promieniowaniem UVA. Ponadto przyspiesza gojenie ran powstałych w wyniku oparzeń [Toklu i in. 2007]. Badania Balian i in. [2006] dowodzą, że metanolowy ekstrakt z liści oraz z kalusa liści *Silybum marianum* ma silne działanie przeciwzapalne, które może zahamować ostre stany zapalne wywołane przez karageninę lub formalinę. Dehmłow i in. [1996] opisali działanie sylibininy, która hamowała syntezę leukotrienu B₄ (IC₅₀ 15 $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$) w izolowanych szczurzych komórkach Kupffera, ale nie miała wpływu na tworzenie prostaglandyny E₂ w stężeniach do 100 $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$. Minonizio [1988] określił aktywność przeciwzapalną sylibiny w ludzkich leukocytach wielojądrowych *in vitro*. Mechanizm działania przeciwzapalnego obejmował hamowanie tworzenia nadtlenu wodoru. Akramas i in. [2015], badając aktywność wieloskładnikowego preparatu roślinnego zawierającego sylimarynę, dowiedli jego działania przeciwartretycznego, porównywalnego z działaniem leku syntetycznego. Autorzy wykazali także w testach na zwierzętach efekt przeciwzapalny i antyoksydacyjny badanego produktu, wskazując potrzebę kontynuacji badań w testach klinicznych.

Inne aspekty aktywności biologicznej ostropestu. Sylimaryna działa antyoksydacyjnie i neuroprotekcynie na centralny układ nerwowy [Kittur i in. 2002, Nencini i in. 2007, Galhardi i in. 2009]. Nazir i in. [2018] wykazali, że ekstrakt z owoców *Silybum marianum* ma działanie przeciwutleniające, hamuje enzymy cholesterazy w warunkach *in vitro* i wywiera silne działanie przeciw amnezji *in vivo*. Autorzy wskazują, że ekstrakt ostropestu może być nowym źródłem izolacji fitozwiązków przydatnych w poznaniu i leczeniu zaburzeń pamięci, takich jak choroba Alzheimera czy stwardnienie rozsiane (SM). Breschi i in. [2002] wykazali, że sylimaryna jest środkiem ochronnym w leczeniu zaburzeń astmatycznych. Preparaty z ostropestu są bezpieczne, dobrze tolerowane i nie powodują poważnych skutków ubocznych u ludzi, z wyjątkiem łagodnych reakcji żołądkowo-jelitowych i alergicznych [Bhattacharya 2011]. Badania kliniczne dowodzą, że sylimaryna jest związkiem mało toksycznym i bezpiecznym [Dixit i in. 2007, Krepkova i Sokolskaya 2007, Zań i in. 2013].

Ostropest można również uznać za środek ochraniający nerki, chociaż nie jest on powszechnie stosowany w tym celu w praktyce klinicznej. Badania na modelach zwierzęcych cukrzycy i chemioterapii sugerują interesujące mechanizmy chroniące nerki. Testy przedkliniczne oraz próby *in vitro* wskazują, że sylibinina może zmniejszać uszkodzenia nerek powodowane zazwyczaj przez cytostatyki lub zapobiegać tego typu uszkodzeniom [Greenlee i in. 2007, Karimi i in. 2011]. Ekstrakty z ostropestu ochraniają nerki przed uszkodzeniem popromiennym [Greenlee i in. 2007]. Badania kliniczne wskazują, że antyoksydacyjny kompleks aktywny ostropestu może być korzystny w leczeniu cukrzycy, m.in. poprzez zmniejszenie insulinooporności, a także zapobieganie następstwom

choroby, takim jak neuropatia i retinopatia [Greenlee i in. 2007, Karimi i in. 2011, Rafieian-Kopaie i Nasri 2012, Voroneanu i in. 2016]. Wyniki powyższych badań wskazują, że składniki aktywne ostropestu będą w niedługim czasie prawdopodobnie stosowane znacznie częściej i w szerszym zakresie niż tylko w leczeniu chorób wątroby.

Surowiec ostropestu znalazł też zastosowanie w dermatologii i produkcji kosmetycznej [Marazzoni i Bombardelli 1995, Glinka i Góra 2000, Wolski i in. 2003]. Olej z nasion ostropestu bogaty w cenne kwasy tłuszczowe jest dobrą bazą do produkcji kremów. Sylimaryna wykazuje działanie ochronne na błony śluzowe przed wolnymi rodnikami. Krem na bazie oleju z ostropestu znacznie zmniejsza zaczerwienienie skóry, rozjaśnia cerę oraz zwiększa zdolności regeneracyjne [Wolski i in. 2003]. Olej z ostropestu zawiera niezbędne fosfolipidy oraz jest źródłem naturalnej witaminy E, która jest znacznie lepiej absorbowana przez komórki organizmu człowieka niż jej odpowiednik syntetyczny [Hadolin i in. 2001]. Antyoksydanty, w tym sylimaryna i witamina E, poprawiają aktywność enzymów cytochromu P450, przeciwdziałając rozwojowi chorób wątroby [Loguericio i Federico 2003, Wojdyło i in. 2007, Hasanloo i in. 2008, a także wykazują działanie zapobiegające powstawaniu i rozwojowi nowotworów [Bokemeyer i in. 1996].

PODSUMOWANIE

Ostropest plamisty jest jedną z ważniejszych dzisiaj roślin uprawianych na plantacjach zielarskich, odznaczającą się wielokierunkowym działaniem leczniczym. Owoce ostropestu (*Silybi mariani fructus*) są znane i cenione zarówno w etnomedycynie, jak i współczesnej fitofarmakologii. Wskazywane są także inne części rośliny jako potencjalne źródło substancji aktywnych. Ekstrakt z owoców ostropestu (sylimaryna) i jego składniki aktywne (głównie sylibinina) działają przeciwutleniająco i hepatochronnie, skutecznie w leczeniu zatrucia toksynami, zapalenia, marskości i zwłóknienia wątroby; stymulują regenerację uszkodzonych komórek wątroby. Wyniki najnowszych badań wskazują także na możliwość zastosowania ekstraktów z ostropestu w leczeniu astmy, cukrzycy, chorób neurodegeneracyjnych i nowotworowych. Olej z nasion ostropestu plamistego, bogaty w niezbędne kwasy tłuszczowe, sterole i witaminę E, znajduje zastosowanie w farmacji i kosmetyce, może być też atrakcyjnym produktem żywnościowym.

PIŚMIENNICTWO

- Abdelazim S., 2017. Effect of silymarin as natural antioxidants and antimicrobial activity. *Nutri. Food Sci. Int. J.* 2(3), 555589, DOI: 10.19080/NFSIJ.2017.02.555589.
- Abdelhalim M.A., Jarrar B.M., 2012. Histological alterations in the liver of rats induced by different gold nanoparticle sizes, doses and exposure duration. *J. Nanobiotechnol.* 10(5), DOI: 10.1186/1477-3155-10-5.
- Abenavoli L., Capasso R., Milic N., Capasso F., 2010. Milk thistle in liver diseases: past, present, future. *Phytother. Res.* 24(10), 1423–1432.
- AbouZid S.F., Chen S.N., Pauli G.F., 2016. Silymarin content in *Silybum marianum* populations growing in Egypt. *Ind. Crops Prod.* 83, 729–737, DOI: 10.1016/j.indcrop.2015.12.012.
- Ahmad N., Perveen R., Jamil M., Naeem R., Ilyas M., 2015. Comparison of antimicrobial properties of *Silybum marianum* (L) collected from ten different localities of Khyber Pakhtunkhwa

- Pakistan and diversity analysis through RAPDs pattern. *Int. J. Plant Sci. Ecol.* 1(6), 2015, 241–245.
- Ahmadzadeh A., Aghababaei M.R., Allameh Z., Zarchii S.R., Fazilati M., 2017. The impact of silymarin extract on oxidative stress induced by gold nanoparticles. *Biomed. Res.* 28(14), 6144–6150.
- Akramas L., Leonavičienė L., Vasiliauskas A., Bradūnaitė R., Vaitkienė D., Zabulytė D., Normantienė T., Lukošius A., Jonauskienė I., 2015. Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of herbal preparation EM 1201 in adjuvant arthritic rats. *Medicina* 51, 368–377.
- Alemardan A., Karkanis A., Salehi R., 2013. Breeding objectives and selection criteria for milk thistle (*Silybum marianum* [L.] Gaertn.) improvement. *Not. Bot. Horti. Agrobo.* 42(2), 340–347.
- Alikaridis F., Papadakis D., Pentelia K., Kephala T., 2000. Flavonolignan production from *Silybum marianum* transformed and untransformed root cultures. *Fitoterapia* 71, 379–384.
- Aliyas I.M., 2017. Wild milk thistle unique fatty plant. *Int. J. Sci. Res. (IJSR)* 6(1), 1227–1229, DOI: 10.21275/25121602.
- Amado N., Fonseca B., Cerqueira D., Neto V., Abreu J., 2011. Flavonoids: potential beta-catenin signalling modulators in cancer. *Life Sci.* 89, 545–554.
- Amirghofran Z., Azadbakht M., Karimi M.H., 2000. Evaluation of the immunomodulatory effects of five herbal plants. *J. Ethnopharmacol.* 72, 167–172.
- Andrzejewska J., Skinder Z., 2006. Ostropest plamisty – uwagi o nazewnictwie, substancjach czynnych i rozwoju rośliny. *Acta Sci. Pol., Agricultura* 5(1), 5–10.
- Andrzejewska J., Sadowska K., Mielcarek S., 2011. Effect of sowing date and rate on the yield and flavonolignan content of the fruits of milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.) grown on light soil in a modern climate. *Int. Crops Prod.* 33(2), 462–468.
- Anthony K.P., Saleh M.A., 2012. Chemical profiling and antioxidant activity of commercial milk thistle food supplements. *J. Chem. Pharm. Res.* 4, 4440–4450.
- Anthony K.P., Saleh M.A., 2013. Free radical scavenging and antioxidant activities of silymarin components. *Antioxidants* 2, 398–407.
- Asghari-Zakaria R., Panahi A., Sadeghizadeh M., 2008. Comparative study of chromosome morphology in *Silybum marianum*. *Cytol.* 73(3), 327–332.
- Awan A., Wollmann J., Rathay P., Mersinger R., 2014. Neue Erkenntnisse zur Wirkung der Mariendistel. *Hevert-Newsletter* 1, 5–8.
- Azaizeh H., Fulder S., Khalil K., Said O., 2003. Ethnobotanical knowledge of local Arab practitioners in the Middle Eastern region. *Fitoterapia* 74, 98–108.
- Bacler-Żbikowska B., Drobnik J., 2011. Komentarz botaniczny do roślin leczniczych i surowców roślinnych wymienionych w Farmakopei Polskiej VIII. Część II. *Ann. Acad. Med. Siles.* 65(1–2), 61–71.
- Bajwa A., Tariq S., Yuchi A., Hafeez R., Arshad A., Zaman M., Aqeel T., Mushta M.N., 2016. Evaluation of Anti-bacterial Activity of *Silybum marianum* against Pathogenic and Resistant Bacteria. *Europ. J. Med. Plant.* 13(4), 1–7.
- Balian S., Ahmad S., Zafar R., 2006. Antiinflammatory activity of leaf and leaf callus of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. in albino rats. *Indian J. Pharmacol.* 38(3), 213–214.
- Baranowska B., Kurzepa K., Marczak E., Szczucińska A., Lipkowski A., 2003. Utylizacja odpadu nasion ostropestu plamistego II. Biologicznie czynne peptydy z odpadu nasion ostropestu plamistego. *Rośl. Oleiste* 24, 725–732.
- Bhatia N., Zhao J., Wolf D., Agarwal R., 1999. Inhibition of human carcinoma cell growth and DNA synthesis by silibinin, an active constituent of milk thistle: comparison with silymarin. *Cancer Lett.* 147, 77–84.
- Bhattacharya S., 2011. Phytotherapeutic properties of milk thistle seeds: An overview. *J. Adv. Pharm. Educ. Res.* 1, 69–79.

- Bijak M., 2017. Silybin, a major bioactive component of milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.) – chemistry, bioavailability, and metabolism. *Molecules* 22, 1942, DOI: 10.3390/molecules22111942.
- Bokemeyer C., Fels L., Dunn T., Voigt W., Gaedeke J., Schmoll H., Stolte H., Lentzen H., 1996. Silibinin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamide anti-tumour activity. *Br. J. Canc.* 74, 2036–2041.
- Breschi M., Martinotti E., Apostoliti F., Nieri P., 2002. Protective effect of silymarin in antigen challenge- and histamine-induced bronchoconstriction in in vivo guinea-pigs. *Eur. J. Pharm.* 437, 91–95.
- Carrier D., Crowe T., Sokhansanj S., Wahab J., Barl B., 2003. Milk thistle, *Silybum marianum* (L.) Gaertn., flower head development and associated marker compound profile. *J. Herb. Spec. Med. Plant.* 10(1), 65–74.
- Chambreau D., Maclaren P., 2007. Got milk thistle? An adaptive management approach to eradicating milk thistle on dairies in King country, Washington state. In: *Meeting the Challenge: Invasive Plants in Pacific Northwest Ecosystems*, 83–84.
- David Y., Lee W., Yanze L., 2003. Molecular structure and stereochemistry of silybin A, silybin B, isosilybin A, and isosilybin B, isolated from *Silybum marianum* (Milk Thistle). *J. Nat. Prod.* 66, 1171–1174.
- Deep G., Agarwal R., 2010. Antimetastatic efficacy of silibinin: molecular mechanisms and therapeutic potential against cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 29(3), 447–63.
- Dehmlow C., Erhard J., De Groot H., 1996. Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin. *Hepatology* 23(4), 749–754.
- Dixit N., Baboota S., Kohli K., Ahmad S., Ali J., 2007. Silymarin: A review of pharmacological aspects and bioavailability enhancement approaches. *Ind. J. Pharmacol.* 39(4), 172–179.
- Dvorak Z., Kosina P., Walterova D., Simanek V., Bachleda P., Ulrichova J., 2003. Primary cultures of human hepatocytes as a tool in cytotoxicity studies: cell protection against model toxins by flavonolignans obtained from *Silybum marianum*. *Toxicol. Lett.* 137, 201–212.
- Dyduch J., Najda A., 2007. The evaluation of the milk thistle (*Silybum marianum* Gaertn.) fruit quality depending on the pericarp colour. *Herba Pol.* 53(3), 331–336.
- Elsaesser A., Howard C.V., 2012. Toxicology of nanoparticles. *Adv. Drug Deliver. Rev.* 64, 129–137.
- El-Samaligy, M.S., Afifi, N.N., Mahmoud, E.A., 2006. Evaluation of hybrid liposomes-encapsulated silymarin regarding physical stability and *in vivo* performance. *Int. J. Pharm.* 319, 121–129.
- Eo H.J., Park G.H., Song H.M., Lee J.W., Kim M.K., Lee M.H., Lee J.R., Koo J.S., Jeong J.B., 2015. Silymarin induces cyclin D1 proteasomal degradation via its phosphorylation of threonine-286 in human colorectal cancer cells. *Int. Immunopharmacol.* 24, 1–6.
- Farmakopea Polska XI, 2017. PTF, Warszawa.
- Fathi-Achachlouci B., Azadmard-Damirchi S., 2009. Milk thistle seed oil constituents from different varieties grown in Iran. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 86, 643–649.
- Fraschini F., Dermartini G., Esposti D., 2002. Pharmacology of silymarin. *Clin. Drug. Invest.* 22, 51–65.
- Galhardi F., Mesquita K., Monserrat J.M., Barros D.M., 2009. Effect of silymarin on biochemical parameters of oxidative stress in aged and young rat brain. *Food Chem. Toxicol.* 47, 2655–2660.
- Gandhi A., Dutta A., Pal A., Bakshi P., 2012. Recent trends phytosomes for delivering herbal extract with improved bioavailability. *J. Pharmacogn. Phytochem.* 1(4), 6–14.
- Gazak R., Walterova D., Kren V., 2007. Silybin and silymarin – new and emerging applications in medicine. *Curr. Med. Chem.* 14(3), 315–338.
- Gharagozloo M., Velardi E., Bruscoli S., Agostini M., Di Sante M., Donato V., 2010. Silymarin suppress CD4+ T cell activation and proliferation: effects on NF- κ B activity and IL-2 production. *Pharmacol. Res.* 61(5), 405–409.

- Giuliani C., Tani C., Bini L.M., Fico G., Colombo R., Martinelli T., 2018. Localization of phenolic compounds in the fruits of *Silybum marianum* characterized by different silymarin chemotype and altered colour. *Fitoterapia* 130, 210–218.
- Glinka R., Góra J., 2000. Związki naturalne w kosmetyce. Zastosowanie oleju z ostropestu plamistego w kosmetyce. Wyd. Warsaw Vioce.
- Greenlee H., Abascal K., Yarnell E., Ladas E., 2007. Clinical applications of *Silybum marianum* in oncology. *Integr. Cancer Ther.* 6(2), 158–165.
- Hadaruga D.I., Hadaruga N.G., 2009. Antioxidant activity of hepatoprotective silymarin and *Silybum marianum* L. extract. *Chem. Bull. "Politehnica" Univ. (Timisoara)* 54(68), 104–107.
- Hadolin M., Skerget M., Knez Z., Bauman D., 2001. High pressure extraction of vitamin E-rich oil from *Silybum marianum*. *Food Chem.* 74, 355–364.
- Hagymasi K., Kocsis I., Lugasi A., Feher J., Blazovivis A., 2002. Extrahepatic biliary obstruction: Can silymarin protect liver function? *Phytother. Res.* 16, 78–80.
- Hajighasemlou S., Farajollahi M., Alebouyeh M., Rastegar H., Manzari M.T., Mirmoghtadaei M., Moayedi B., Ahmadzadeh M., Kazemi M., Parvizpour F., Gharibzadeh S., 2014. Study of the effect of silymarin on viability of breast cancer cell lines. *Adv. Breast Cancer Res.* 3, 100–105.
- Harrabi S., Romdhane H., Daassa H., Fellah H., 2015. Fatty acid and triacylglycerol compositions of milk thistle seeds growing wild in Tunisia (*Silybum marianum* L.). *Acta Aliment.* 44(2), 304–310.
- Harrabi S., Curtis S., Hayet F., Mayer P.M., 2016. Changes in the sterol compositions of milk thistle oil (*Silybum marianum* L.) during seed maturation. *Grasas Aceites* 67(1), e123, DOI: 10.3989/gya.0495151.
- Hasanloo T., Khavari-Nejab R., Majidi E., Shams-Ardekani M., 2005. Analysis of flavonolignans in dried fruits of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. from Iran. *Pak. J. Biol. Sci.* 8 (12), 1778–1782.
- Hasanloo T., Khavari-Nejad R., Majidi E., Shams Ardakani M., 2008. Flavonolignan production in cell suspension culture of *Silybum marianum*. *Pharmac. Biol.* 46(12), 876–882.
- Hevia F., Wilckens R., Berti M., Fischer S., 2007. Quality of milk thistle (*Silybum marianum* [L.] Gaertn.) harvested in different phenological stages. *Inf. Technol.* 18(5), 69–74.
- Hoffmann D., 2016. Ziołowa klinika zdrowia. Fitoterapia dla zdrowego i długiego życia. Inst. Wyd. PAX, Warszawa.
- Hogan F., Krishnegowda N., Mikhailova M., Kahlenberg M., 2007. Flavonoid, silibinin, inhibits proliferation and promotes cell-cycle arrest of human colon cancer. *J. Surg. Res.* 143(1), 58–65.
- Hussain K., Zia-Ul-Hussain S. Shahazad A., 2010. Distributions and folk tibb knowledge of milk thistle (*Silybum marianum* L.) in NWFP, Pakistan. *Ethnobotanical Leaflets* 14, 268–273.
- Jamshidi-Kia F., Lorigooini Z., Amini-Khoei H., 2018. Medicinal plants: Past history and future perspective. *J. Herbmed. Pharmacol.* 7(1), 1–7.
- Kalla P.K., Chitti S., Aghamirzaei S.T., Senthilkumar R., Arjunan S., 2014. Anti-cancer activity of silymarin on MCF-7 and NCIH-23 cell lines. *Adv. Biol. Res.* 8(2), 57–61.
- Kamel E., 2004. Cytotaxonomical investigations of the Egyptian Compositae (Asteraceae): I-Cardueae and Cichorieae. *Compos. Newsl.* 41, 9–28.
- Karimi G., Vahabzadeh M., Lari P., Rashedinia M., Moshiri M., 2011. "Silymarin", a promising pharmacological agent for treatment of diseases. *Iran. J. Basic. Med. Sci.* 14(4), 308–317.
- Karłowicz-Bodalska K., Bodalski T., 2007. Znaczenie surowców roślinnych w leczeniu schorzeń wątroby. *Post. Fitoter.* 3, 155–167.
- Katiyar S., Korman N., Mukhtar H., Agarwal R., 1997. Protective effects of silymarin against photocarcinogenesis in a mouse skin model. *J. Nat. Cancer Inst.* 89(8), 556–565.
- Kauntz H., Bousscrouel S., Gosse S., Raul F., 2012. The flavonolignan silibinin potentiates TRAIL-induced apoptosis in human colon adenocarcinoma and in derived TRAIL-resistant metastatic cells. *Apoptosis* 17(8), 797–809.

- Kittur S., Wilasrusmee S., Pedersen W.A., Mattson M.P., Straube-West K., Wilasrusmee C., Jubelt B., Kittur D., 2002. Neurotrophic and neuroprotective effects of milk thistle (*Silybum marianum*) on neurons in culture. *J. Mol. Neurosci.* 18, 265–269.
- Kohlmünzer S., 2007. *Farmakognozja*. Warszawa, PZWL.
- Koksal E., Gülcin I., Beyza S., Sarikaya O., 2009. In vitro antioxidant activity of silymarin. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* 24(2), 395–405.
- Kren V., Walterova D., 2005. Silybin and silymarin-new effects and applications. *Biomed. Papers* 149(1) 29–41.
- Krepkova L., Sokolskaya T., 2007. Preclinical investigation of the safety on the new hepatoprotective phytopreparation Silymar. *Pharmac. Chem. J.* 41(9), 486–488.
- Kroll D., Shaw H., Oberlies N., 2007. Milk thistle nomenclature: why it matters in cancer research and pharmacokinetic studies. *Integr. Cancer Ther.* 6(2), 110–119.
- Kvasnicka F., Biba B., Sevcik R., Voldrich M., Kratka J., 2003. Analysis of the active components of silymarin. *J. Chrom. A.* 990, 239–245.
- Kwiatkowski J., Szczukowski S., Tworkowski J., 2002. *Wybrane zagadnienia z nasiennictwa*. UWM Olsztyn, ss. 7.
- Kucharski B., 2010. *Ostropest plamisty (Silybum marianum L. Gaertn. W: B. Kołodziej (red.), Uprawa ziół. Poradnik dla plantatorów*. PWRiL, Poznań.
- Kumar T., Kumar Y.L., Kumar S.I., Kumar A., Tripathi D.K., 2011. Phytochemistry and pharmacological activities of *Silybum marianum*: A Review. *Int. J. Pharm. Phytopharmacol. Res.* 1(3), 124–133.
- Kurkin V., Zapesochayna G., Volotsueva A., 2001. Flavolignans of *Silybum marianum* fruit. *Chem. Nat. Compd.* 37(4), 315–317.
- Kurkin V., 2003. Phenylpropanoids from medicinal plants: distribution, classification, structural analysis, and biological activity. *Chem. Nat. Compd.* 39, 123–153.
- Lea I.L., Narayan M., Barrett J.S., 2007. Analysis and comparison of active constituents in commercial standardized silymarin extract by liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. *J. Chrom. B* 845, 95–103.
- Lee D., Liu Y., 2003. Molecular Structure and Stereochemistry of silybin A, silybin B, isosilybin A, and isosilybin B, isolated from *Silybum marianum* (Milk Thistle). *J. Nat. Prod.* 66(9), 1171–1174.
- Lee Y.S., Jang K.A., Cha J.D., 2012. Synergistic antibacterial effect between silibinin and antibiotics in oral bacteria. *J. Biomed. Biotechnol* Article ID 618081, DOI:10.1155/2012/618081.
- Lewandowski A., 1992. Nowe odmiany pieprzowca rocznego i ostropest plamistego. *Wiad. Zielar.* 6(34), 22–23.
- Loguercio C., Federico A., 2003. Oxidative stress in viral and alcoholic hepatitis. *Free. Radical. Bio. Med.* 34(1), 1–10.
- Lutomski J., 2001. Znaczenie ziół w terapii i dietetyce. *Post. Fitoter.* 2–3, 3–8.
- Malekzadeh M., Mirmazloum S., Mortazavi S., Panahi M., Angorani H., 2011. Physicochemical properties and oil constituents of milk thistle (*Silybum marianum* Gaertn. cv. Budakalasz) under drought stress. *J. Med. Plants Res.* 5(13), 2886–2889.
- Marazzoni P., Bombardelli E., 1995. *Silybum marianum (Carduus marianus)*. *Fitoterapia* 66(1), 3–42.
- Martin R., Lauren D., Smith W., Jensen D., Deo D., Douglas J., 2006. Factors influencing silymarin content and composition in variegated thistle (*Silybum marianum*). *New Zeal. J. Crop. Hort. Sci.* 34(3), 239–245.
- Martinelli T., Potenza E., Moschella A., Zaccheria F., Benedettelli S., Andrzejewska J., 2016. Phenotypic evaluation of a milk thistle germplasm collection: Fruit morphology and chemical composition. *Crop Sci.* 56, 1–13.

- Martinelli T., Whittaker A., Benedettelli B., Carboni A., Andrzejewska J., 2017. The study of flavanolignan association patterns in fruits of diverging *Silybum marianum* (L.) Gaertn. chemotypes provides new insights into the silymarin biosynthetic pathway. *Phytochemistry* 144, 9–18.
- Meeran S.M., Katiyar S., Elmets C.A., Katiyar S.K., 2006. Silymarin inhibits UV radiation-induced immunosuppression through augmentation of interleukin-12 in mice. *Mol. Cancer Ther.* 7, 1660–1668.
- Minakhmetov R., Onuchak L., Kurkin V., Avdeeva E., Volotsueva V., 2001. Analysis of flavonoids in *Silybum marianum* fruit by HPLC. *Chem. Nat. Compd.* 37(4), 318–321.
- Minonzio F., 1988. Modulation of human polymorphonuclear leukocyte function by the flavonoid silybin. *Int. J. Tiss. React.* 10, 223–231.
- Mojgan O., Roya S., 2016. Evaluation of antibacterial activity of silymarin against enteric bacterial pathogens. *Int. J. Herb. Med.* 4(5), 44–45.
- Montgomery A., Adeyeni T., San K., Heuertz R.M., Ezekiel U.R., 2016. Curcumin sensitizes silymarin to exert synergistic anticancer activity in colon cancer cells. *J. Cancer* 7(10), 1250–1257, DOI: 10.7150/jca.15690.
- Nazir N., Karim N., Abdel-Halim H., Khan I., Wadood S.F., Nisar M., 2018. Phytochemical analysis, molecular docking and anti-amnesic effects of methanolic extract of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. seeds in scopolamine induced memory impairment in mice. *J. Ethnopharmacol.* 210, 198–208, DOI: 10.1016/j.jep.2017.08.026.
- Nencini C., Giorgi G., Micheli L., 2007. Protective effect of silymarin on oxidative stress in rat brain. *Phytomedicine* 14, 129–135.
- Niedworok J., Jankowska B., Kowalczyk E., Okrój W., 1999. Porównawcze badania nad hepatoprotekcyjnym działaniem bajkalin i sylimarolu. *Herba Pol.* 3, 199–204.
- Nikbakhit A., Goli S., Kargar M., Ahmadzadeh S., 2011. Effect of humic acid on yield and oil characteristics of *Silybum marianum* and *Cucurbita pepo* convar. *pepo* var. *styriaca* seeds. *Herba Pol.* 57(4), 25–32.
- Nyiredy S., Samu Z., Szucs Z., Gulacsi K., Kurtan T., Antus S., 2008. New insight into the biosynthesis of flavanolignans in the white-flowered variant of *Silybum marianum*. *J. Chromatogr. Sci.* 46, 93–96.
- Omar A.A., Hadad G.M., Badr J.M., 2012. First detailed quantification of silymarin components in the leaves of *Silybum marianum* cultivated in Egypt during different growth stages. *Acta Chromatogr.* 24(3), 463–474.
- Patel N., Joseph C., Corcoran G.B., Ray S.D., 2010. Silymarin modulates doxorubicin-induced oxidative stress, Bcl-xL and p53 expression while preventing apoptotic and necrotic cell death in the liver. *Toxicol. Appl. Pharm.* 245, 143–152.
- Pares A., Planas R., Torres M., Caballeria J., Viver J., Acero D., Panes J., Rigau J., Santos J., Rodes J., 1998. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J. Hepatol.* 28, 615–621.
- Polyak S., Morishima C., Lohmann V., Pal S., Lee D., Liu Y., Graf T., Oberliesf N., 2010. Identification of hepatoprotective flavanolignans from silymarin. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 107(13), 5995–5999.
- Poppe L., Petersen M., 2016. Variation in the flavanolignan composition of fruits from different *Silybum marianum* chemotypes and suspension cultures derived therefrom. *Phytochemistry* 131, 68–75.
- Ptasznik A., 2004. Rola sylimaryny w zapobieganiu i leczeniu chorób wątroby. *Post. Fitoter.* 4, 189–190.
- Pyrzanowska J., Piechal A., Blecharz-Klin K., Widy-Tyszkiewicz E., 2006. Interakcje leków roślinnych stosowanych w chorobach układu pokarmowego. *Herba Pol.* 52(1/2), 75–96.

- Radhika M.I., Ezhilarasan D., Gopinath P., 2016. Antimicrobial efficacy of silymarin and silibinin against oral microorganisms. *J. Microbiol. Infect. Dis.* 7(3), 139–143.
- Radjabian T., Reza zadeh S., Fallah Huseini H., 2008. Analysis of silymarin components in the seed extracts of some milk thistle ecotypes from Iran by HPLC. *Iran. J. Sci. Tech. Trans. A.* 32(A2), 141–146.
- Rafieian-Kopaei M., 2012. Medicinal plants and the human needs. *J. Herb. Med. Pharmacol.* 1(1), 1–2.
- Rahimi S., Hasanloo T., Najafi F., Khavari-Nejad R., 2011. Enhancement of silymarin accumulation using precursor feeding in *Silybum marianum* hairy root cultures. *POJ* 4(1), 34–39.
- Rai M., Acharya D., Rios J., 2011. *Ethnomedicinal plants*. CRS Press.
- Ram M., Bhan K., Gupta K., Brijesh T., Jamwal U., Pal S., 2005. Variability pattern and correlation studies in *Silybum marianum* Gaertn. *Fitoterapia* 76, 143–147.
- Raskovic A., Stilinovic N., Kolarovic J., Vasovic V., Vukmirovic S., Mikov M., 2011. The protective effects of silymarin against doxorubicin-induced cardiotoxicity and hepatotoxicity in rats. *Molecules* 16(10), 8601–8613.
- Rutkowski L. 2006. *Klucz do oznaczania roślin naczyniowych Polski niżowej*. Warszawa, Wyd. Nauk. PWN.
- Samu Z., Nyiredy S., Baitz-Gacs E., Varga Z., Kurtan T., Dinya Z., Antus S., 2004. Structure elucidation and antioxidant activity of (-)-isosilandrin isolated from *Silybum marianum* L. *Chem. Biodivers.* 1(11), 1668–2677.
- Sadowska K., 2006. Owoce ostropestu plamistego jako prozdrowotny dodatek do pieczywa. *Food Sci. Technol. Qual.* 2(47), 290–296.
- Sagar S., 2007. Future directions for research on *Silybum marianum* for cancer patients. *Integr. Cancer Ther.* 6(2), 166–173.
- Sanchez-Sampedro M., Fernandez-Tarrago J., Corchete P., 2005. Enhanced Silymarin accumulation is related to calcium deprivation in cell suspension cultures of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. *J. Plant Physiol.* 162, 1177–1182.
- Schonfeld J., Weisbrod B., Muller M.K. 1997. Silibin, a plant extract with antioxidant and membrane stabilizing properties, protect exocrine pancreas from ciclosporin A toxicity. *Cell. Mol. Life Sci.* 53(11–12), 917–920.
- Seidler-Łożykowska K., 2009. Hodowla i odmiany roślin zielarskich. *Hodowla i Nasiennictwo* 3, 16–20.
- Senderski M., 2007. *Prawie wszystko o ziołach*. Podkowa Leśna, 476–479.
- Sersen F., Vencel T., Annus J., 2006. Silymarin and its components scavenge phenylglyoxylic ketyl radicals. *Fitoterapia* 77, 525–529.
- Shaker E., Mahmoud H., Mnaa S., 2010. Silymarin, the antioxidant component and *Silybum marianum* extracts prevent liver damage. *Food Chem. Toxicol.* 48, 803–806.
- Shalan M.G., Mostafa M.S., Hassouna M.M., Hassab El-Nabi S.E., El-Refaie A., 2005. Amelioration of lead toxicity on rat liver with vitamin C and silymarin supplements. *Toxicology* 206, 1–15.
- Sharaf A.A., Bahieldin A., Ibrahim S.A., Abdelsalam A.Z., Khalil A.A., 2011. Biochemical and genetic characterization of 12 *Silybum marianum* accessions collected from Borg El-Arab, an Egyptian habitat. *Func. Plant Sci. Biotechnol.* 5(1), 22–29.
- Shibano M., Lin A., Itokawa H., Lee K., 2007. Separation and characterization of active flavonolignans of *Silybum marianum* by liquid chromatography connected with hybrid ion-trap and time-of-flight mass spectrometry (LC/MS/IT-TOF). *J. Nat. Prod.* 70(9), 1424–1428.
- Singh R.P. Agarwal R., 2002. Flavonoid antioxidant silymarin and skin cancer. *Antioxid. Redox Sign.* 4(4), 655–663.
- Strzelecka H., Kowalski J., 2000. *Encyklopedia zielarstwa i ziołolecznictwa*. Wyd. Nauk. PWN, Warszawa.

- Subramaniam S., Vaughn K., Carrier D., Clausen E., 2008. Pretreatment of milk thistle seed to increase the silymarin yield: An alternative to petroleum ether defatting. *Biores. Tech.* 99, 2501–2506.
- Svobodova A., Zdarilova A., Maliskova J., Mikulova H., Walterova D., Vostalova J., 2006. Attenuation of UVA-induced damage to human keratinocytes by silymarin. *J. Derm. Sci.* 46, 21–30.
- Szałek E., Grześkowiak E., Belcikowska I., Daraszkiewicz M., Kusek R., 2006. Wybrane interakcje farmakokinetyczne *Silybum marianum* z innymi lekami. *Herba Pol.* 52(3), 82–83.
- Świdwińska-Gajewska A.M., Czerczak S., 2017. Nanozłoto – działanie biologiczne i dopuszczalne poziomy narażenia zawodowego. *Med. Pracy* 68(4), 545–556.
- Toklu H., Tunali-Akbay T., Erkanli G., Yuksel M., Ercan F., 2007. Silymarin, the antioxidant component of *Silybum marianum*, protects against burn-induced oxidative skin injury. *Burns* 33, 908–916.
- Van Wyk B., Wink M., 2008. Rośliny lecznicze świata. MedPharm Polska, Wrocław.
- Vargas-Mendoza N., Madrigal-Santillán E., Morales-González A., Esquivel-Soto J., Esquivel-Chirino C., García-Luna y González-Rubio M., Gayosso-de-Lucio J.A., Morales-González J.A., 2014. Hepatoprotective effect of silymarin. *World J. Hepatol.* 6(3), 1444–1449.
- Voroneanu L., Nistor I., Dumea R., Apetrii M., Covic A., 2016. Silymarin in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Diabetes Res.* Article ID 5147468, DOI: 10.1155/2016/5147468.
- Wagoner J., Negash A., Kane O., Martinez L.E., Nahmias Y., Bourne N., Owen D.M., Grove J., Brimacombe C., McKeating J.A., Pecheur E.I., Graf T.N., Oberlies N.H., Lohmann V., Cao F., Tavis J.E., Polyak S.J., 2010. Multiple effects of silymarin on the hepatitis C virus lifecycle. *Hepatology* 51, 1912–1921.
- Wallace S., Vaughn K., Stewart B., Viswanathan T., Clausen E., Nagarajan S., Carrier., 2008. Milk thistle extracts inhibit the oxidation of low-density lipoprotein (LDL) and subsequent scavenger receptor-dependent monocyte adhesion. *J. Agric. Food Chem.* 56, 3966–3972.
- Wang X., Xia H., Xing F., Deng G., Shen Q., Zeng S., 2009. A highly sensitive and robust UPLC-MS with electrospray ionization method for quantitation of taxifolin in rat plasma. *J. Chrom. B.* 877, 1778–1786.
- Wesołowska O., Łania-Pietrzak B., Kuźdzał M., Stańczak K., Mosiądz D., Dobryszczycki P., Ożyhar A., Komorowka M., Hendrich A., Michalak K., 2007. Influence of silybin on biophysical properties of phospholipid bilayers. *Act. Pharmac. Sin.* 28(2), 296–306.
- Wojdyło A., Oszmiański J., Czemerzys R., 2007. Antioxidant activity and phenolic compounds in 32 selected herbs. *Food Chem.* 105, 940–949.
- Wolski T., Baj T., Ludwiczuk A., 2003. Uwagi o współczesnej fitoterapii. Ekstrakty i preparaty roślinne w dermatologii. *Panacea* 4(5), 20–24.
- Won D.H., Kim L.H., Jang B., Yang I.H., Kwon H.J., Jin B., Oh S.H., Kang J.H., Hong S.D., Shin J.A., Cho S.D., 2018. *In vitro* and *in vivo* anti-cancer activity of silymarin on oral cancer. *Tumor Biol.* 1–11, DOI: 10.1177/1010428318776170, journals.sagepub.com/home/tub.
- Yah C.S., 2013. The toxicity of gold nanoparticles in relation to their physicochemical properties. *Biomed. Res.* 24(3), 400–413.
- Yang S.H., Lin, J.K., Chen W.S., Chiu, J.H., 2003. Anti-angiogenic effect of silymarin on colon cancer LoVo cell line. *J. Surg. Res.* 113, 133–138.
- Zań R., Roliński Z., Kowalski C., Burmańczuk A., 2013. Leczenie toksycznych uszkodzeń wątroby u psów i kotów przy użyciu antyoksydantów. *Życie Wet.* 88(5), 392–395.
- Zarban A., Masood Z., 2008. Evaluation of antioxidant properties of silymarin and its potential to inhibit peroxyl radical in vitro. *Pak. J. Pharm. Sci.* 21(3), 249–254.
- Zheljazkov V., Zhalnov I., Nedkov N., 2006. Herbicides for weed control in Blessed Thistle (*Silybum marianum*). *Weed Tech.* 20, 1030–1034.
- Zholobenko A., Modriansky M., 2014. Silymarin and its constituents in cardiac preconditioning. *Fitoterapia* 97, 122–132.

Źródło finansowania: Badania były finansowane przez MNiSW w ramach działalności statutowej Katedry Warzywnictwa i Roślin Leczniczych UP w Lublinie.

Summary. Milk thistle (*Silybum marianum* [L.] Gaertn.) is currently one of the most important species of medicinal plants grown on herbal plantations. Herbal raw material of milk thistle is the fruit (*Silybi mariani fructus*) containing a complex of flavonolignans called silymarin. Silymarin has a protective and regenerative effect on damaged liver cells. The protective effect of silymarin is related to its antioxidant, anti-inflammatory, antiviral and detoxifying activity. This compound also affects the synthesis of RNA and DNA. Silymarin has been widely used as a therapeutic agent for many acute and chronic liver diseases. Recent studies show that silymarin is an effective antiviral drug in the case of hepatitis C virus (HCV). It is also indicated as a promising anticancer, antidiabetic and nephro-protective agent. Medicine and cosmetology also use oil from milk thistle seed, rich in valuable fatty acids, phospholipids and vitamin E.

Key words: medicinal plants, silymarin, liver disease, antioxidant activity

Otrzymano/ Received: 14.09.2018
Zaakceptowano/ Accepted: 1.12.2018