

Ударим белокопытником по аллергии и мигрени

*По осени, по осени в душе — ни сна, ни просины,
Предчувствие готового тернового венца,
А по воде разбросана, распластана, разостлана
Плывет трава нордосмия, и нету ей конца.*

Зоя Журавлева

Медики знают немало курьезов, когда одна болезнь или лекарство от нее помогли от совсем иного заболевания. В истории с профилактикой мигрени есть целых два таких случая. Во-первых, косметологи обнаружили, что их пациентки, страдающие мигренью, после процедур с анестезирующим лидокаиновым кремом или с микроинъекциями ботулинового токсина испытывали явное облегчение. А во-вторых, клиенты центров красоты могут освободиться от головной боли и при альтернативном способе «омолаживания» — хирургическом подтягивании кожи на лице. Возможно, лекарство от аллергии, которое добывают из белокопытника, окажется еще одним препаратом подобного «двойного действия», а вместе с прерывающими приступ триптанами станет долгожданным спасителем миллионов людей.

Столь привлекательное качество этому растению придают сесквитерпены — петасины. Впрочем, белокопытник можно выращивать на своих сотках не для добычи ценных терпенов, а просто так, для созерцания.

Пирролизидиновая семейка

В былые годы головную боль, надо думать, белокопытником не лечили, ему отводили более важную роль — спасение от чумы. Навряд ли эти корешки в самом деле помогали при чуме, однако названия сохранились: наше «чумный корень» или немецкое «Pestwurz». Английское «butterbur» вроде бы пошло оттого, что в большие листья белокопытника было принято заворачивать масло. Научное название рода белокопытников — *Petasites* — латынь унаследовала от греков: этими листьями они прикрывали головы от солнца (*petasos* — широкополая шляпа).

Белокопытники входят в группу (трибу) крестовника (*Senecio*) семейства астровых (сложноцветных). Латинские имена здесь приведены отнюдь не из-за педантизма: по традиции названия химических соединений связаны с объектами, из которых они впервые были выделены. Ядовитые пирролизидиновые алкалоиды (ПА) с характерными названиями (например, гелиотрин из гелиотропа, сенеционин из крестовника) — яркая черта представителей этой трибы (о ПА см. «Химиио

и жизнь», 2001, № 7—8). Впрочем, ее представители порой похожи друг на друга не только биохимически, но и внешне: некоторые виды белокопытника столь напоминают мать-и-мачеху (род *Tussilago*), что ботаники долго не могли разобраться в их систематике. Эту историю в общих чертах можно представить так. Оба рода — *Petasites* и *Tussilago* — Карл Линней сформировал одновременно (1753—1754) и к *Tussilago* отнес четыре растения. В 1833 году Ф.Хукер ввел еще одно название: *Nardosmia*, но принципиальных отличий описанных им растений оказалось недостаточно, чтобы новый род состоялся. Вскоре, в 1845 году, «нордосмия» становится синонимом «петаситес», однако до сих пор это слово часто используют для обозначения различных белокопытников, главным образом растущих на севере. Сегодня род *Tussilago* включает только один вид — собственно мать-и-мачеху, остальные 20 видов отнесены к *Petasites*.

У нас в средней полосе распространен белокопытник, почему-то называемый ненастоящим, дословно ложным — *Petasites spurius*. Его заросли можно встретить, например, по берегам



Оки под Пушино. Он, как и мать-и-мачеха, цветет, не распуская листьев, сразу после таяния снега. Но вот именно цветками они и отличаются — у белокопытников отдельные светло-желтые корзиночки собраны в свечи-соцветия (рис.1), которые могут быть пирамидальными или округлыми. Когда пойдут листья, ложный белокопытник по виду превратится в огромную мать-и-мачеху (рис.2): в диаметре его листья достигают полуметра и растут на метровых черешках. Мои приятели, побывавшие с катамараном на притоках Печоры — Подчереме, Щугоре, Вангыре, засвидетельствовали, что и там белокопытник водится в изобилии. Но это скорее тот самый *Petasites (Nardosmia) frigida*, то есть северный белокопытник, холодный. (Его же часто называют «нордосмией» — через «о».) Дальневосточный же вид — белокопытник широкий (*Petasites amplus*) — одна из самых больших в мире трав: его листья похожи уже не на шляпы, а на зонты, а высота черешков превышает полтора метра. Однако в словаре Даля царь-травой именуется другой вид: белокопытник гибридный (*Petasites hybridus*), он же лекарственный (*Petasites*



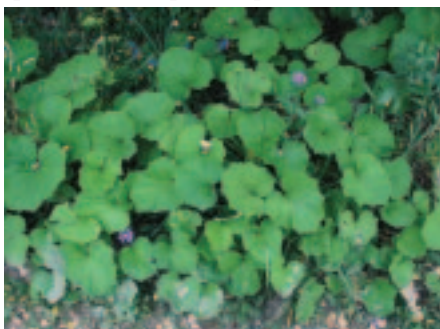
1
Ранней весной
появляются соцветия
белокопытника,
а летом —
гигантские листья

officinalis). Его отличают сиреневые соцветия. Фитотерапевты издавна используют его листья и корни как потогонное, отхаркивающее и противовоспалительное средство.

Целебных веществ в мать-и-мачехе и белокопытнике содержится немало, но помимо них есть и ядовитые ПА. Более того, считается, что эти алкалоиды стали причиной нескольких смертельных случаев при использовании сборов с участием мать-и-мачехи, и в ЕС такие сборы запрещены. Как же быть? Либо выводить растение без

2

Хотя мать-и-мачеха (слева) и похожа на белокопытник, эти растения принадлежат к разным родам



ядовитых алкалоидов, либо совершенствовать методы экстракции целебных веществ. Определенного успеха добились сотрудники Института фармакогнозии Венского университета. Они нашли клон мать-и-мачехи, листья которого вообще не содержат ПА. Его назвали *Tussilago farfara* «Wien». Методом клеточной культуры это растение удалось развести и получить достаточно материала для его воспроизведения. Швейцарская компания «Целлер АГ» также вывела сорт гибридного белокопытника «PETZELL» (Petasin + Zeller), отличающегося низким содержанием ПА. Он был зарегистрирован в 1997 году и послужил основой для разработки уникального препарата. Однако



прежде чем рассказать о новых применениях белокопытника, придется сделать отступление.

Издержки цивилизации

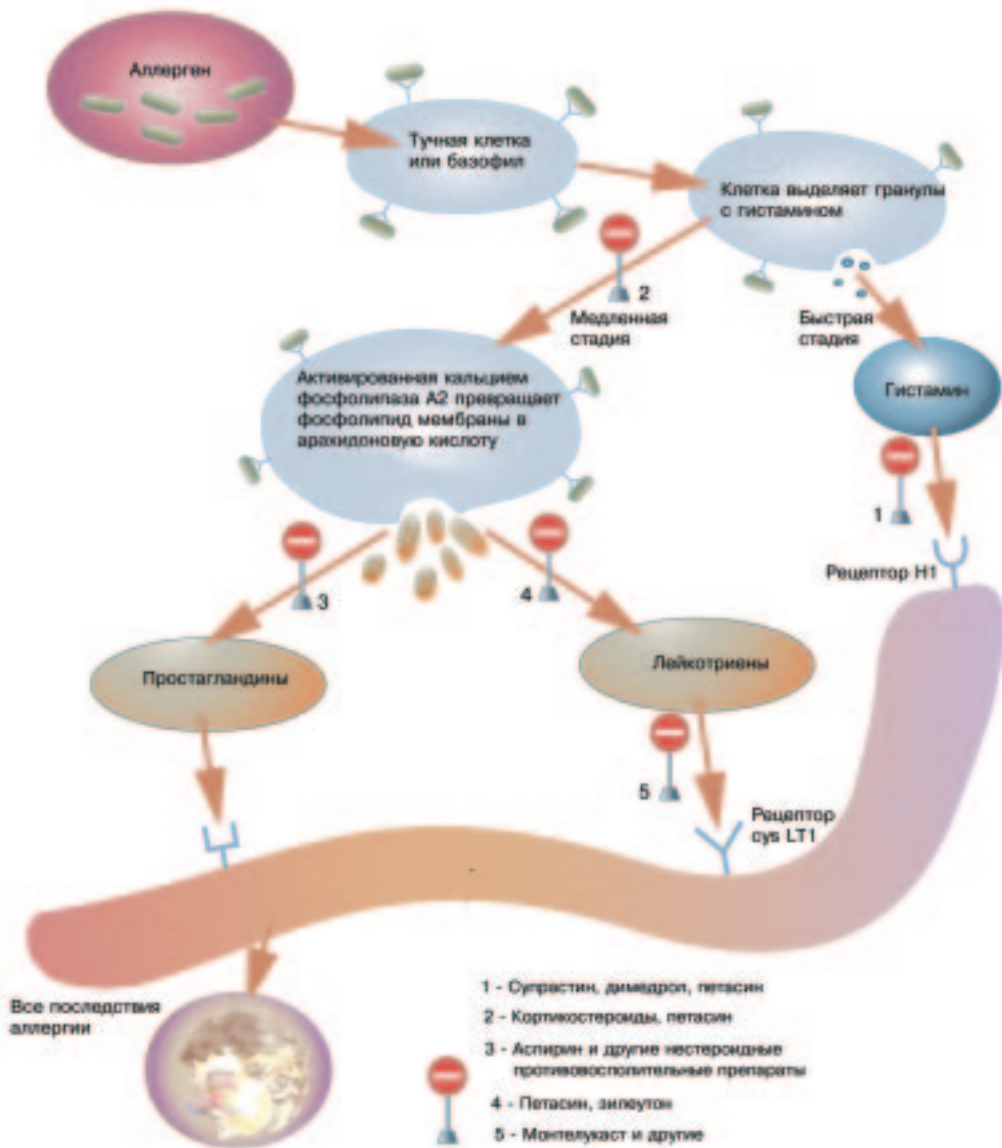
Там, где жить стали лучше, болеть (аллергией и мигренью) стали чаще. Термин «аллергия», происходящий от греческого *allos* — «другое действие», ввел австрийский педиатр Клеменс фон Пирке (тот самый, который предложил диагностическую пробу на туберкулез, ныне известную как реакция Пирке) в 1906 году; тогда аллергией страдало всего 1—2% населения. Сейчас — до 30%. Гигиеническая, точнее, «антигигиеническая» гипотеза объясняет это тем, что в развитых странах младенец слишком хорошо изолирован от вирусных, бактериальных и паразитарных инвазий, поэтому его иммунная система не получает должной тренировки. Впоследствии неправильно сформированный иммунитет неадекватно реагирует на вполне безобидные вещества, которые содержатся в шерсти домашних животных, экскрементах тараканов и бытовых клещей, цветочной пыльце и пыли.

Развитие аллергического воспаления (рис. 3) выглядит как разветвленная цепная реакция: аллерген — иммуноглобулин Е (IgE) — гистамин + гормоны (эйкозаноиды) + белковые медиаторы (цитокины). Эти вещества, покинув породившие их клетки, взаимодей-

ствуют с рецепторами других клеток (рис. 4), после чего гладкие мышцы желудочно-кишечного тракта и бронхов сокращаются, кровеносные сосуды расширяются, через их стенки в межклеточное пространство просачиваются лейкоциты и собираются в тех местах, куда попал аллерген, а соответствующие железы начинают вырабатывать слизь. В результате возникает удушье, сердцебиение, поток соплей из носа, слез из глаз, отек или многочисленные волдыри — уж кому какое счастье выпало.

Цепная реакция, которая приводит ко всем этим неприятным последствиям, весьма сложна. В ее развитии можно выделить две стадии. Первая, быстрая, длится около часа, и главную роль тут играет хорошо знакомый всем аллергикам гистамин. Вторая, медленная, растягивается на часы, а основными персонажами становятся клеточные гормоны эйкозаноиды, производные эйкозатетраеновой (арахидоновой) жирной кислоты. Их действие в 100—1000 раз сильнее, чем у гистамина.

Первая стадия начинается с того, что в организм попадает аллерген. После его встречи с одним из лимфоцитов, а именно с помощником клетки-убийцы (Th2-лимфоцитом), начинается каскад реакций, который приводит к синтезу того самого иммуноглобулина IgE. Это вещество, с одной стороны, обладает способностью связываться со специальными лейкоцитами: тучными клетками, которые находятся в соединительной ткани, и обитающими в крови базофилами. А с другой стороны, лимфоциты специально его создали для того, чтобы присоединиться к аллергену. В результате тот, столкнувшись с осевшей на поверхности лейкоцита молекулой IgE, соединяется с ней. И если аллерген устроен так, что может проделать это не с одной молекулой IgE, а хотя бы с двумя, то последует продолжение реакции: лейкоциты активизируются и выделяют наружу запасенные заранее гранулы со всевозможными веществами. В их число входят, например, серотонин, гепарин (уменьшает свертываемость крови), триптаза (активирует разложение белков), хемоаттрактанты (привлекают к месту развития событий других лейкоцитов) и гистамин. Этот последний связывается с рецепторами других клеток, вызывая перечисленные выше аллерги-



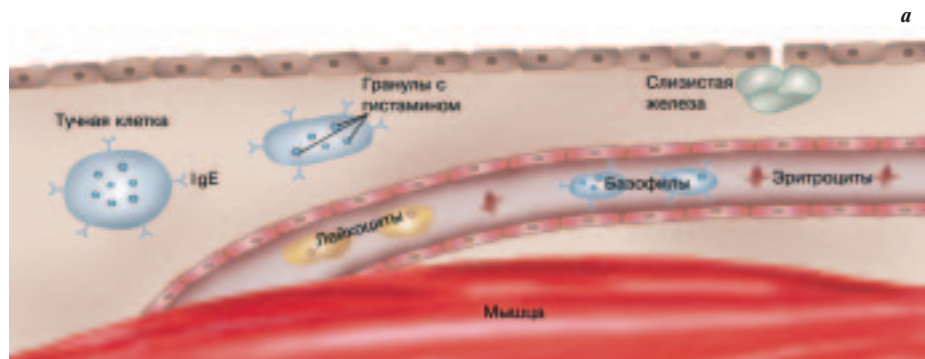
3
Так развивается реакция организма на аллерген

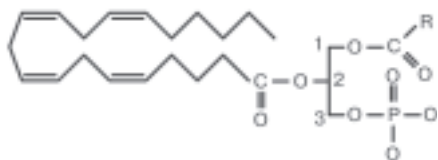
ческие ужасы. Заканчивается первая стадия вместе с запасом гранул.

Однако гистамином действие не ограничивается. Еще не закончили выходить из клетки содержащие его гранулы, а уже началась вторая стадия. Во время нее тучная клетка или базофил отправляет наружу иные гранулы — они

заполнены эйкозаноидами. Запускает эту стадию повышение внутри лейкоцита концентрации ионов кальция: они активируют возникающий в цитоплазме фермент — фосфолипазу A2. Та начинает разрушать мембрану клетки, извлекая из нее арахидоновую кислоту, и дальнейшее ее превращение может идти по

4
С появлением аллергена в размеренной жизни клеток (а) начинается сущий бедлам (б). В лейкоцитах идут каскады реакций, их активные продукты выбиваются на свободу и действуют на рецепторы других клеток

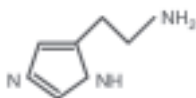




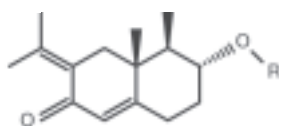
В фосфолипидах, как и в жире, ненасыщенные кислоты занимают среднее положение в молекуле глицерина, отсюда и двойка в индексе фосфолипазы



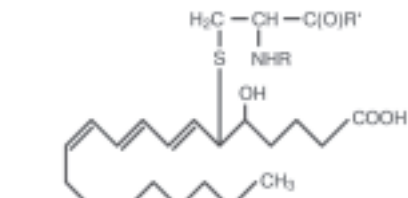
Арахидоновая кислота



Гистамин



Петасин



Принципиальная схема цистеиновых лейкотриенов



Углеродный каркас простагландинов

Так выглядят многочисленные участники реакции на аллерген: и те, что действуют на рецепторы клеток, вызывая всевозможные неприятные последствия, и те, из кого они синтезируются. А победить их всех может один-единственный петасин, который способен и рецепторы заблокировать, и синтезу помешать

двум направлениям. Одно дает линейные эйкозаноиды лейкотриены (они нам понадобятся для дальнейшего повествования), а другое (только в тучных клетках) приводит к синтезу циклических эйкозаноидов группы простагландина. Большая часть действия и тех и других на организм схожа: расширение сосудов, повышение проницаемости капилляров, отек тканей, сужение коронарных артерий, бронхоспазм, легочная гипертензия. Кроме того, один из циклических эйкозаноидов, тромбоксан, способствует свертываемости крови.

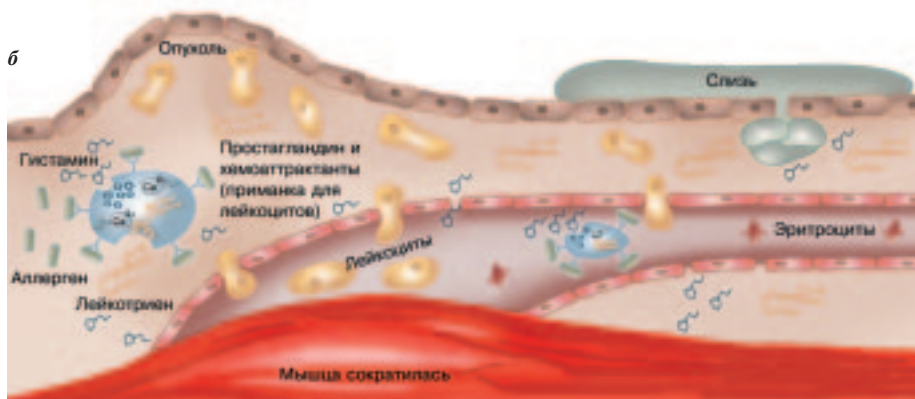
В результате действия всех этих многочисленных веществ и получается воспаление. Ему можно помешать, если заблокировать какое-либо звено. Это, например, делают кортикостероиды, способные полностью подавить фосфолипазу A2, чем и определяется их мощное противовоспалительное дей-

ствие. Что касается многочисленных антиаллергенных и антиастматических препаратов, то они, как правило, блокируют клеточные рецепторы, на которые действуют гистамин (H1, H2) и цистеиновые лейкотриены (cysLT1).

Кстати, в состав яда змей и насекомых входят уже активированные и к тому же токсичные фосфолипазы A2; попав в организм жертвы, они, минуя первую стадию, сразу вызывают всплеск образования эйкозаноидов и воспаление.

Аптечка пациента

Мигрень болеют в два раза реже, чем аллергией, — до 15% населения. Средняя продолжительность жизни человека увеличилась, но мигрень может омрачить года три, приходящиеся на приступы. Заболевание это сложное, и никакие простые модели



здесь не работают. Принятые схемы развития приступа учитывают в большем или меньшем объеме сосудистую и нейрогенную составляющие, но к моделям мы обращаться не станем, помощи от них будет мало.

Единственная группа препаратов, разработанная целенаправленно для борьбы с мигренью, появилась лишь в конце XX века — триптаны (о них рассказано в предыдущей статье этого номера. — Примеч. ред.). По мнению лечащей стороны, они совершили революцию в терапии мигрени. Для другой же стороны (страдательной) было бы лучше, если б революция случилась в ее профилактике, то есть чтобы голова не начинала болеть вовсе. Однако хорошей схемы профилактического лечения пока что нет.

До появления триптанов с приступами мигрени, как и с прочей болью, пытались бороться, зачастую безуспешно, обычными противовоспалительными средствами, например тем же аспирином. Казалось бы, только в этом случае мигрень может иметь что-то общее с аллергией, а именно с «аспириновой» астмой. Аспирин блокирует превращение арахидоновой кислоты в циклические эйкозаноиды, зато из неизрасходованного сырья получается дополнительное количество лейкотриенов. Они-то и могут вызвать приступ астмы, подробности развития которой для повествования несущественны.

Однако уже в новом веке оказалось, что мигрень и аллергия все-таки связаны друг с другом: в 2001 году был выдан патент (WO 0021536 или US 6194432) на способ лечения мигрени противоаллергическими препаратами. Как сказано в патенте, помог случай: заметили, что в ходе лечения аллергии отступала иногда и мигрень. Например, при специально спланированном испытании препарата монтелукаста — антагониста лейкотриеновых cysLT1-рецепторов — облегчение при мигрени получила половина испытуемых. (Для нас небезынтересно, что окончание «-лукаст» в названиях препаратов этой группы, начинающихся с «вер-, пран-, зафир-, цина-», на самом деле представляет собой сокра-



щение от L(e)uk(otriene anti)as(thmatic receptor antagonis)t.) В итоге формально запатентовано право на дополнительную информацию, которая может быть размещена на вкладышах, прилагаемых к упаковке антилейкотриеновых препаратов. Из нее врачи и пациенты узнают, как принимать эти средства не только при аллергии, но и при мигрени. Очевидно, экспертиза признала новизну и нетривиальность нового применения вещества, которое не дает лейкотриенам связываться с клетками различных тканей.

Три в одном

Вот теперь и настал черед белокопытника. Противовоспалительные и противоаллергические свойства отдельных компонентов белокопытника первыми обнаружили японские исследователи, которые занимались *Petasites japonicus Maxim.* Немногим позже (1990-е годы) в Швейцарии европейские энтузиасты-профессионалы в разных областях науки собрались в неформальную группу по изучению этих веществ. Андреас Шаповал, один из участников этого «Белокопытник-клуба», впоследствии стал президентом Швейцарской академии медицины и этики. И не случайно именно компания «Целлер АГ», которая поддерживает энтузиастов, — признанный лидер в коммерциализации экстрактов белокопытника.

Действующее начало белокопытника — петасины (петасин, изопетасин и неопетасин). Это эфиры терпеновых спиртов и обычно ангеликовой кислоты. Понятно, что препараты должны быть свободны от ядовитых примесей. Компания «Целлер АГ» использует для очистки свой запатентованный способ экстракции петасинов белокопытника углекислотой в сверхкритических условиях. Поскольку при этом извлекаются преимущественно гидрофобные компоненты, содержание ПА в экстракте составляет всего 0,05 мг/кг. К сожалению, сделать такую безвредную настойку в домашних условиях нельзя, да и в лаборатории непросто: для гаран-

тии качества нужно уметь находить в продукте ничтожные количества ядовитых примесей.

Опытный препарат ZE339 из «PETZELL» для больных астмой и сенной лихорадкой быстро прошел клинические испытания. Сейчас помимо «Целлер АГ» сертифицированные экстракты белокопытника под названиями вроде «Butterbur» или «Peta...» с окончаниями -dolor, -dalex, -force выпускают компании ФРГ и США. Препараты действуют мягко, побочных эффектов почти не бывает. У аллергологов и без того хороший выбор средств, но изготовители экстракта, очевидно, играют на предубеждении части больных к разной синтетической «химии». Теперь у них появятся и другие клиенты — страдающие мигренью.

Первое сообщение об испытании экстракта белокопытника в профилактике мигрени опубликовали в 2001 году Вернер Гроссманн и Ганс Шмитдрамсл из Мюнхенского госпиталя. Авторы использовали готовый препарат от аллергии — петадалекс. В испытании участвовало 60 человек, и у 36 из них сократились число и продолжительность приступов, причем препарат оказался особенно эффективным в тяжелых случаях. Никаких побочных действий ни у кого не было отмечено. Подобных результатов для курса профилактики с единственным препаратом (впрочем, как и с несколькими) не известно. Позже результаты подтвердили и в США. Таким образом, это уже второй пример (после монтелукаста с компанией), когда одно и то же средство оказывается действенным как против аллергии, так и против мигрени. То, что современные модели мигрени не объясняют подобные совпадения, потребители, очевидно, не смутит. Так или иначе, в Западной Европе и Северной Америке 60—75% больных уже получили простой способ добавить к своей активной, полноценной жизни еще несколько лет.

Ноу-хау для экстракта

Петасин и неопетасин — всего лишь стереоизомеры, однако первый от-

личается от второго и от изопетасина по характеру биологической активности. Это явствует из биохимических исследований, выполненных доктором Гансом Уве Симоном и его коллегами из «Белокопытник-клуба». Данные, полученные как в опытах на морских свинках, так и с участием людей, свидетельствуют, что петасин (и только он из всех трех компонентов экстракта) способен действовать одновременно по трем направлениям. Во-первых, он блокирует гистаминовые H1-рецепторы. А во-вторых и в-третьих, тормозит синтез лейкотриенов.

Дело в том, что активность фосфолипазы A2, которая обеспечивает поставку арахидоновой кислоты — сырья для этого синтеза, зависит от концентрации кальция внутри клетки. Здесь то и проявляется второе действие петасина: он не позволяет ей повышаться в ходе воспалительной реакции. Третье же связано с дальнейшим превращением арахидоновой кислоты, когда в дело вступает 5-липооксигеназа: петасин мешает переносу этого фермента к кислоте.

Получается, что экстракт белокопытника вовсе не подпадает под ограничение патента WO 0021536: он подавляет образование лейкотриенов, а не отключает их рецепторы. Это должно привлечь к нему внимание фармацевтов, для которых патентная чистота — залог успешной работы. Природа, как искусный провидзор, собрала в белокопытнике соединения, которые могут предотвращать развитие воспалительной реакции, вот только ядовитые пирролизидиновые алкалоиды здесь совсем ни к чему. Надо думать, интерес к белокопытнику будет расти, и, вполне возможно, кто-нибудь найдет его сорт, свободный от ядовитых алкалоидов.

