

О допустимости использования чемерицы Лобеля (кукольник) для условно-рефлекторной терапии алкоголизма

РОЖАНЕЦ В.В.

к.б.н., с.н.с. лаборатории токсикологии ННЦН Национального научного центра наркологии (ННЦН)

Минздрава РФ, Москва;

НУЖНЫЙ В.П.

д.м.н., рук. лаборатории токсикологии ННЦН.

*Дан критический обзор токсических и лечебных свойств стероидных алкалоидов чемерицы Лобеля (кукольник, *Veratrum*) в аспекте применимости самодельных галеновых препаратов этого растения для условно-рефлекторной терапии алкоголизма.*

В последнее время широкую огласку получили сведения об эффективном средстве народной медицины, позволяющем излечивать от алкоголизма без ведома пациента. Наиболее полно сведения об этом средстве представлены на сайте Internet “Лекарственные травы Северного Кавказа от Екатерины Вячеславовны” на страничке “Кукольник”. Рекомендации этого и других подобных сайтов все чаще становятся предметом обращения больных алкоголизмом и их родственников в медицинские учреждения наркологического профиля, а также темой публикаций в популярных изданиях (см. “Комсомольская Правда” от 25.03.02).

Согласно тексту на указанной выше страничке, средство от алкоголизма представляет собой “растение, корни которого издревле применялись на Руси народными целителями и знахарями от “пьянства”. При приеме отвара корня кукольника у больных исчезает тяга к спиртным напиткам, возникает безразличие к спиртному. К тому же отвар кукольника значительно снижает агрессивность, связанную со злоупотреблением спиртным...”. Далее следует предостережение: “Нужно помнить, что это растение отнесено в разряд ядовитых, поэтому с ним нужно обращаться осторожно.”

Фирма “Лекарственные сборы Северного Кавказа” высылает почтой любому желающему высушенные, измельченные корни кукольника, которые расфасованы в 2 пакета (40 г сырья). Способ приготовления настоя корней достаточно прост: “Один пакет разделить на шесть частей. Одну часть залить 75 г кипятка. Настоять 1 час. Процедить и держать в холодильнике”. Рекомендация по применению гласит: “Добавлять кукольник во все блюда и безалкогольные напитки по 2 капли 3 раза в день (или столько раз, сколько раз больной кушает). Поэтому, ежедневно увеличивая количество капель (6, 10, 15 и т.д.), нащупать дозу. Показателем будет рвотно-слабительный эффект. То есть, в первый день добавлять по 2 капли, потом смотрите на состояние больного: есть ли у него тошнота, рвота; если нет, то можете на следующий день добавить еще 2-4 капли в дозу; если не действовало — продолжать добавление каждый день до тех пор, пока не найдется доза, вызывающая тошноту. Больше 15—20 капель добавлять не стоит. После давать отвар, когда пьет. Не пьет — не давать, чтобы плохое самочувствие связывалось с употреблением алкоголя. Через несколько сеансов закрепляется стойкое отвращение и равнодушие к алкоголю”.

Нетрудно подсчитать, что при указанном способе приготовления из содержимого двух пакетов можно изготовить такое количество настоя, которое соответствует 800 предельно допустимым (по мнению продавцов) суточным дозам предлагаемого средства.

По неясной причине информация о кукольнике не содержит его научного названия — чемерица Лобеля (по латыни *Veratrum lobelianum*) и других, местных, названий этого растения.

Veratrum lobelianum Bernh. (чемерица Лобеля, чемерица обыкновенная; народные названия — чемера, чемёрка, чемерика, чемеричный корень, черемис, черемица, черемита, жимерица, чихотка, кукольник). Многолетнее травянистое растение из семейства лилейных (*Liliaceae*). Корневище толстое, короткое с многочисленными шнуровидными корнями. Стебель грубый, прямой, цилиндрический, полый, до 170 см высоты, в верхней части и у соцветия опушенный. Имеет характерные крупные, гофрированные листья. Цветки мелкие, желтовато-зеленоватые, собраны в пирамидальную верхушечную метелку. Плод — яйцевидно-трехгранная коробочка. Цветет в июне-июле.

Встречается практически по всей России, кроме крайнего севера и юга. Распространено в лесной и лесостепной зонах. Растет по высокотравным, лесным, сырым и пойменным лугам, в разреженных хвойных и смешанных лесах, на альпийских и субальпийских лугах. На юго-востоке европейской части встречается в степях по днищам балок.

Чемерица относится к официальным растениям и используется при производстве настойки чемерицы и чемеричной воды, предназначенных для наружного применения [6]. Тем не менее, оно не включено в современную фармакопею как сырье для получения лекарственных средств. Чемерица входит в перечень растений, запрещенных к использованию в виде компонента биологически активных добавок к пище [5].

Это ядовитое растение. Особенно ядовиты корни и корневища. Ничтожное количество пыли чемеричного корня вызывает сильнейшее чихание и слезотечение. При попадании сока чемерицы на кожу сначала ощущается теплота, затем жжение, сменяющееся ощущением холода, после чего возникает почти полная потеря чувствительности. При поступлении частей растения внутрь возникает жжение и покалывание в горле, обильное слюнотечение, слезотечение, насморк, рвота, понос, головная боль, головокружение, общее возбуждение, судороги, ослабление

сердечной деятельности (резкая брадикардия), гипотония и шок. Примечательно, что сознание сохраняется вплоть до наступления смерти. При особо сильных отравлениях смерть может наступить через 3 ч после попадания токсинов растения в организм.

Отравления людей чемерицей в естественных условиях довольно редки. Известны, например, случаи смертельных отравлений настоек и чемеричной водой больных алкоголизмом, ошибочно употреблявших эти средства внутрь в качестве спиртного напитка. Отравление также может наступить при употреблении в пищу молодых растений, случайно принимаемых за лук черемшу и при самолечении. Иногда отравление наступает из-за ошибочного применения чемерицы белой (*Veratrum album* L.) вместо горечавки желтой (*Gentiana lutea* L.), популярной в европейских странах как лечебное средство, изредка используемой для приготовления домашнего вина или в качестве приправы. Эти растения в нецветущем состоянии очень похожи.

Лекарствами выбора в этих случаях являются атропин и дофамин. Тем не менее, использование этих и других лекарственных средств для неотложной терапии отравлений чемерицей недостаточно эффективно [2, 3, 4, 12, 22].

В справочниках по фитотерапии и народной медицине, как и на страницах тех сайтов Internet, которые выдержаны в рамках медицинской этики, галеновые препараты различных видов чемерицы (*Veratrum*) рекомендованы только для наружного применения — как болеутоляющее средство при ревматических и невралгических болях, а также в качестве инсектицида при чесотке или педикулезе.

В ветеринарии отвары чемерицы используют при гиподерматозе крупного рогатого скота, как средство борьбы с кожными и подкожными паразитами, власоедами. Внутривенное введение настоек или отвара используют с большой осторожностью в качестве рвотного для свиней и собак. Жвачным животным назначают для восстановления жвачки как руминаторное и при хронической тимпании рубца. При передозировке у животных наблюдается сильное возбуждение, рвота, понос, возможны смертельные исходы.

В быту отвары и настоики чемерицы используются для борьбы с тараканами и мышевидными грызунами. В приусадебном хозяйстве ее применяют против вредителей плодовых, ягодных и овощных культур.

Корневища и корни растений рода *Veratrum* содержат значительное количество (до 2,4%) стероидных алкалоидов, подразделяемых на семь групп — в зависимости от того, являются ли они гликозидами, агликонами или эфирами различных кислот [13].

Идентифицировано более десятка таких алкалоидов, самыми изученными из которых являются: вератридин, протOVERATРИНЫ А и Б, иервин, циклопамин (11-дезоксииервин) [17].

Подземные части чемерицы содержат также полифенольные стильбеноиды, в том числе ресвератрол и пицеид [25], однако основной спектр токсического и фармакологического действия растения определяется именно его стероидными алкалоидами.

Вератридин и его широко применяемый препарат вератрин, содержащий незначительное количество примесей иных фитостероидов, равно как протOVERATРИНЫ А и Б, являются классическими растительными нейротокси-

нами. Они вызывают деполяризацию нейрональных мембран, модифицируя открытые потенциалзависимые Na-каналы, препятствуя их инактивации. В результате ионный канал на несколько секунд остается в открытом состоянии, а поток Na⁺ через мембрану становится неуправляемым [23].

Это представление о механизме действия вератридина на возбудимую мембрану обосновано многочисленными детальными исследованиями его воздействия на самые разнообразные объекты — от нейронов виноградной улитки до кардиомиоцитов кролика [18, 21].

При местном применении препаратов чемерицы деполяризация нервных окончаний приводит к потере чувствительности кожи, что рефлекторно воспринимается как обезболивающее действие. Имеются, впрочем, данные о возможности прямого, не зависящего от деполяризации, влияния примесей, содержащихся в вератрине, на μ -опиоидные рецепторы и мускариновые рецепторы ацетилхолина [24].

При приеме внутрь токсическое действие алкалоидов *Veratrum* наступает немедленно, так как они эффективно всасываются в верхних частях пищеварительного тракта — в ротовой полости, пищеводе и желудке [19].

Внутривенное введение алкалоидов чемерицы экспериментальным животным вызывает неизменную триаду реакций, впервые выявленную еще в 1869 г. и получившую название *рефлекса Бизольда—Яриша*: апноэ, брадикардию и гипотонию. Выступая в качестве т.н. частичного агониста Na-каналов, вератридин и его аналоги неизбирательно активируют все известные рецепторы сердечных и легочных афферентов вагуса, сопряженные с этими каналами. Это делает принципиально невозможным терапевтическое использование алкалоидов *Veratrum* в качестве избирательных гипотензивных средств [7, 20], хотя подобные попытки неоднократно предпринимались.

Основными причинами, вызывающими тошноту и рвоту при употреблении препаратов чемерицы, считаются изменения венозного кровотока в грудной и брюшной полостях и падение артериального давления крови. Это действие вератридина и его аналогов настолько характерно, что его в свое время использовали в экспериментальных моделях для изыскания новых противорвотных средств [10].

Инсектицидное действие алкалоидов *Veratrum* также объясняется их влиянием на потенциалчувствительные Na-каналы нервных клеток насекомых. Эта первичная мишень объединяет вератридин с ДДТ, N-алкилимидами и пиретроидами, несмотря на принципиальные различия в структуре и тонких механизмах действия данных инсектицидов [9].

В отличие от человека, жвачные животные не столь чувствительны к алкалоидам чемерицы — во всяком случае, на диких пастбищах эта трава является обычным компонентом их питания. Однако у овцы, отведавшей эту траву на 14-й день беременности, с высокой вероятностью появляются нежизнеспособные ягнята с черепнолицевыми аномалиями — циклопией, микрофтальмией или анофтальмией. Причиной этого являются тератогенные стероиды — циклопамин, циклопозин и иервин, — выделенные из растений рода *Veratrum* в начале 60-х годов [16]. Способность циклопамина вызывать характерные (в том

числе черепнолицевые) аномалии развития эмбрионов в эксперименте доказана и для других групп позвоночных — грызунов, птиц, рыб, земноводных [15].

Для каждого из исследованных объектов критический временной интервал тератогенного воздействия циклопамина зависит от общей продолжительности эмбрионального развития и является строго ограниченным. По времени он совпадает с той стадией развития гастролы, которая характеризуется интенсивным морфогенезом (в частности, структур среднего и переднего мозга). Митогеном, активирующим пролиферацию предшественников этих структур, является сигнальный белок, получивший название Sonic hedgehog (Shh). Рецепторный комплекс, отвечающий за получение и передачу этого сигнала, включает в себя трансмембранные белки, называемые Smoothed (Smo) и Patched (Ptc)*, а также стероид-чувствительный домен. Связываясь с последним, циклопамин подавляет рецепцию Sonic hedgehog и нарушает эмбриональное развитие черепнолицевых структур [11].

В качестве митогена (морфогена) Sonic hedgehog участвует также в эмбриональном развитии нервной ткани, скелета, пищеварительного тракта. В постэмбриональный период нормальное функционирование этого клеточного сигнала обеспечивает регуляцию количества стволовых клеток крови и эпителия. Неудивительно, что любое нарушение в функционировании морфогенетического сигнала — на уровне синтеза самого белка-регулятора, его рецепторов или цитоплазматических пострецепторных трансляционных систем — может приводить к тяжелейшим последствиям. Показано, в частности, что нерегулируемая активность сигнальной системы Sonic hedgehog является причиной возникновения медуллобластомы — наиболее злокачественной опухоли головного мозга у детей, а также рабдомиосаркомы и карциномы базальных клеток. В экспериментальных условиях циклопамин как блокатор сигнала Sonic hedgehog не только подавляет пролиферацию клеток этих опухолей, но и приводит к их гибели, что позволяет надеяться на изыскание принципиально новых подходов к лечению данных заболеваний [8].

Нельзя не отметить удивительное сходство попыток использования циклопамина в качестве вероятного средства для лечения раковых заболеваний с историей другого печально известного тератогена — талидомида. В начале 1960-х годов применение этого препарата в качестве легкого и безопасного транквилизатора, рекомендуемого даже беременным, привело к появлению множества детей с врожденными дефектами конечностей. Основной причиной этого явилась антиангиогенная активность препарата. В настоящее время антиангиогенные (а также иммуномодулирующие) свойства талидомида широко используются в терапии лепры, множественной миеломы, рака почек, легких, простаты [14].

Следует заметить, что упомянутые противораковые свойства циклопамина вовсе не следует рассматривать как основание для употребления препаратов чемерицы по новым показаниям; речь идет о чистом соединении, действующие концентрации которого недостижимы при употреблении настоек и отваров.

Таким образом, антиалкогольное действие чемерицы основано на реализации ее общетоксического действия,

которое при интоксикации слабой степени выраженности проявляется тошнотой, рвотой, слюно- и слезотечением, головной болью и диареей. Интоксикация алкалоидами *Veratrum* пролонгирована по времени от нескольких часов до нескольких суток. Другие ядовитые растения, используемые для условно-рефлекторной терапии алкоголизма, оказывают более кратковременный токсический эффект [1]. Поэтому при использовании чемерицы достаточно сложно совместить по времени максимум ее токсического действия с приемом алкоголя для выработки негативной условно-рефлекторной реакции именно на алкоголь.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что препараты чемерицы, приготовленные в домашних условиях, являются источником сильнодействующих стероидных алкалоидов, малейшая передозировка которых может привести — и реально приводит — к серьезным отравлениям вплоть до смертельного исхода. Применение этих препаратов для терапии алкоголизма настолько опасно, что использование их представляется недопустимым не только в домашних условиях, но и в специализированных медицинских учреждениях из-за недостаточной эффективности средств оказания неотложной помощи в случае передозировки.

Вопросом, выходящим за рамки данной статьи, является сам факт доступности ядовитого растительного сырья для любого покупателя, зачастую не осведомленного о его токсических свойствах.

Список литературы

1. Ефремов А.П., Нужный В.П. Условно-рефлекторная терапия алкоголизма с помощью лекарственных растений // Наркология. — 2002. — № 7. — С. 46—48.
2. Ефремов А.П. Смертоносные растения и грибы. — М.: ООО Оверлей, 2001. — 176 с.
3. Даниленко И.А., Родионов П.В. Острые отравления растениями. — Киев: Здоров'я, 1982. — 258 с.
4. Носов А. Лекарственные растения. — М.: ЭКСМО-Пресс, 2001. — 350 с.
5. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ № 27 от 20. 07.02 "О введении в действие санитарно-эпидемиологических правил и нормативов СанПиН 2.3.2.1153-02 — дополнения № 1 к СанПиН 2.3.2.1078-01 "Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов".
6. Регистр лекарственных средств России — Энциклопедия лекарств. Изд. 7-е, переработ. и доп. — М.: РЛС, 2000. — 1520 с.
7. Aviado D.M., Guevara Aviado D. The Bezold-Jarisch reflex. A historical perspective of cardiopulmonary reflexes // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2001. — Vol. 940. — P. 48—58.
8. Berman D.M., Karhadkar S.S., Hallahan A.R., Pritchard J.I., Eberhart C.G., Watkins D.N., Chen J.K., Cooper M.K., Taipale J., Olson J.M., Beachy P.A. Medulloblastoma growth inhibition by hedgehog pathway blockade // Science. — 2002. — Vol. 297 (5586). — P. 1559—1561.
9. Bloomquist J.R. Ion channels as targets for insecticides // Ann. Rev. Entomol. — 1996. — Vol. 41. — P. 163—190.
10. Brizzee K.R. Mechanics of vomiting: a minireview // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1990. — Vol. 68 (2). — P. 221—229.
11. Frank-Kamenetsky M., Zhang X.M., Bottega S., Guicherit O., Wichterle H., Dudek H., Bumcrot D., Wang F.Y., Jones S., Shulok J., Rubin L.L., Porter J.A. Small-molecule modulators of Hedgehog signaling: identification and characterization of Smoothed agonists and antagonists // J. Biol. — 2002. — Vol. 1 (2). — P. 10—17.
12. Garnier R., Carlier P., Hoffelt J., Savidan A. Acute dietary poisoning by white hellebore (*Veratrum album* L.). Clinical and analytical data. A propos of 5 cases // Ann. Med. Interne (Paris). — 1985. — Vol. 136 (2). — P. 125—128.

* — к сожалению, утвердившихся русских переводов этих терминов пока нет.

13. Grancai D., Grancaiova Z. Veratrum alkaloids. I. // Ceska Slov Farm. — 1994. — Vol. 43 (4). — P. 147—154.
14. Incardona J.P., Kapur R.P., Roelink H. A looking glass perspective: thalidomide and cyclopamine. Gaffield W. // Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand). — 1999. — Vol. 45 (5). — P. 579—588.
15. Incardona J.P., Roelink H. The role of cholesterol in Shh signaling and teratogen-induced holoprosencephaly // Cell Mol. Life Sci. — 2000. — Vol. 57 (12). — P. 1709—1719.
16. Keeler R.F. Cyclopamine and related steroidal alkaloid teratogens: their occurrence, structural relationship, and biologic effects // Lipids. — 1978. — Vol. 13 (10). — P. 708—715.
17. Kimura I., Islam A., Honda R., Nojima H., Tezuka Y., Zhao W. Blood-pressure lowering, positive chronotropy and inotropy by the Veratrum alkaloids germidine and germerine but negative chronotropy by veratridine in mice // J. Asian Nat. Prod. Res. — 2000. — Vol. 2 (2). — P. 133—144.
18. Kiss T., Ujvary I. Effects of veratridine and its derivatives on the Na-conducting channels in Helix neurons // Acta Biol. Hung. — 1999. — Vol. 50 (1—3). — P. 131—143.
19. Lin N., Gao X. Experimental observation on the absorption of Veratrum nigrum L. in the upper digestive tract // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. — 1992. — Vol. 17 (1). — P. 43—45.
20. Moser M. Historical perspective on the management of hypertension // Am. J. Med. — 1986. — Vol. 80 (5B). — P. 1—11.
21. Nanasi P.P., Varro A., Bryant S.H., Lathrop D.A. Effects of veratrine on ion currents in single rabbit cardiomyocytes // Gen Pharmacol. — 1994. — Vol. 25 (8). — P. 1667—1672.
22. Prince L.A., Stork C.M. Prolonged cardiotoxicity from poison lilly (Veratrum viride) // Vet. Hum. Toxicol. — 2000. — Vol. 42 (5). — P. 282—286.
23. Ulbricht W. Effects of veratridine on sodium currents and fluxes // Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. — 1998. — Vol. 133. — P. 1—54.
24. Van Huizen F., Wilkinson M., Cynader M., Shaw C. Sodium channel toxins veratrine and veratridine modify opioid and muscarinic but not beta-adrenergic binding sites in brain slices // Brain. Res. Bull. — 1988. — Vol. 21 (1). — P. 129—132.
25. Zhou C.X., Kong L.D., Ye W.C., Cheng C.H., Tan R.X. Inhibition of xanthine and monoamine oxidases by stilbenoids from Veratrum taliense // Planta Med. — 2001. — Vol. 67 (2). — P. 158—161.

ABOUT PERMISSIBILITY OF VERATRUM INTAKE FOR CONDITIONED REFLEX THERAPY OF ALCOHOLISM

ROZHANETS V.V. Ph.D., M.D. senior researcher of laboratory toxicology, National Research Center of Addiction (NRCA), Moscow;
 NUZHNY V.P. Ph.D., M.D., chief of laboratory toxicology, NRCA, Moscow.

Critical review of toxicological and medicinal properties of Veratrum steroid alkaloids with special reference to permissibility of home-made preparations usage for treatment of alcoholism is presented.