

ПРЕПАРАТЫ СТАНДАРТИЗИРОВАННОГО СИЛИМАРИНА. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Казюлин А. Н., Шестаков В. А., Гончаренко А. Ю., Павлеева Е. Е., Любезнова И. Ю.

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России

PREPARATIONS OF STANDARDIZED SILYMARIN. MECHANISMS OF ACTION AND PROSPECTS FOR CLINICAL APPLICATION

Kazyulin A. N., Shestakov V. A., Goncharenko A. Ju., Pavleeva E. E., Lubeznova I. Ju.

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Для цитирования: Казюлин А. Н., Шестаков В. А., Гончаренко А. Ю., Павлеева Е. Е., Любезнова И. Ю. Препараты стандартизированного силимарина. Механизмы действия и перспективы клинического применения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;155(7): 73–85.

For citation: Kazyulin A. N., Shestakov V. A., Goncharenko A. Ju., Pavleeva E. E., Lubeznova I. Ju. Preparations of standardized silymarin. Mechanisms of action and prospects for clinical application. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;155(7): 73–85.

Казюлин А. Н. — кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, академик РАЕН, профессор, д.м.н.

Шестаков В. А. — кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, профессор, д.м.н.

Гончаренко А. Ю. — кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, доцент, к.м.н.

Павлеева Е. Е. — кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ассистент, к.м.н.

Любезнова И. Ю. — кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ассистент

A. N. Kazyulin — Department of Propedeutics of Internal Diseases, academician of the Russian Academy of natural Sciences, Professor, MD.

V. A. Shestakov — Department of Propedeutics of Internal Diseases, Professor, MD.

A. Ju. Goncharenko — Department of Propedeutics of Internal Diseases, Associated Professor, Ph D.

E. E. Pavleeva — Department of Propedeutics of Internal Diseases, Assistant Professor, Ph D.

I. Ju. Lubeznova — Department of Propedeutics of Internal Diseases, Assistant Professor.

Казюлин

Александр Нисонович

Kazyulin Alexander N.

alexander.kazyulin@yandex.ru

Резюме

Стандартизированный оригинальный силимарин имеет ряд терапевтических эффектов: мембраностабилизирующий; антиоксидантный; метаболический; противовоспалительный; дезинтоксикационный; регенеративный; антифибротический; цитопротективный; уменьшающий выраженность жировой дистрофии печени; уменьшение содержания нейтрального жира в печени; противовирусный; иммуномодулирующий; анти опухолевый; антипролиферативный; нормализующий уровень холестерина в крови; антидепрессантный; потогонный; диуретический. В обзоре приведены данные клинических наблюдений, свидетельствующие об эффективности и безопасности стандартизированного силимарина, чтобы рекомендовать его применение для профилактики и лечения ряда заболеваний гепатобилиарной системы. Гепатопротектор Легалон (MEDA, Германия) имеет высокую степень очистки по методике Rottapharm | Madaus и соответствует европейскому стандарту содержания силимарина в препарате и произведен в соответствии с критериями GMP. «Легалон» является препаратом, количественное определение силимарина в котором проводят современным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Эти факторы позволяют рассматривать «Легалон» как «эталонный» препарат силимарина.

Ключевые слова. Фитопрепараты. Гепатобилиарная патология. Стандартизированный силимарин. Легалон

Summary

Standardized original silymarin has a number of therapeutic effects: membrane stabilizing; antioxidant; metabolic; antiinflammatory; detoxification; regenerative; antifibrotic; cytoprotective; reducing the severity of fatty liver disease; reduction of neutral fat in the liver; antiviral; immunomodulating; antifibrotic; antiproliferative; normalizing the level of cholesterol in the blood; antidepressant; diaphoretic; diuretic. The review provides data on clinical observations that testify to the efficacy and safety of standardized silymarin in order to recommend its use for the prevention and treatment of a number of diseases of the hepatobiliary system. The hepatoprotector Legalon (MEDA, Germany) has a high degree of purification according to Rottapharm | Madaus and meets the European standard for the content of silymarin in the preparation and is produced in accordance with GMP criteria. "Legalon" is a preparation, the quantitative determination of silymarin in which is carried out by a modern method of high-performance liquid chromatography. These factors allow us to treat Legalon as a "reference" preparation of silymarin.

Keywords. Herbal Medicine. Hepatobiliary pathology. Standardized silymarin. Legalon

Вступление

Согласно данным ВОЗ, в мире более 2 млрд человек с патологией печени, что определяет необходимость поиска новых и анализа возможности применения традиционных методов лечения. Основу патогенетической терапии патологии печени составляют препараты, влияющие на структуру и функцию гепатоцитов, которые принято обозначать как гепатопротекторы. Увеличение употребления фитогепатопротекторов в последнее время связано с их высокой терапевтической эффективностью [1–3]. Это мнение основывается на ряде положений.

1. Метаболизм синтетических препаратов происходит в печени, в подавляющем большинстве случаев с участием системы цитохрома P450. Это затрудняет метаболизм как синтетического гепатопротектора, так и одновременно назначаемых других лекарственных средств в условиях нарушения функционального состояния печени, что может усугубить ее поражение. В то же время, фитопрепараты эволюционно близки человеческому организму [3; 4]. Однако многие из них могут вызывать разнообразные типы гепатотоксичности [6; 7]. Более того, растения, эффективные в азиатской популяции, могут оказывать иное, часто негативное действие у европеоидов [8–10].
2. Фитопрепараты обладают не одним, узконаправленным, а рядом фармакологических свойств (антимикробным, противовоспалительным, спазмолитическим, желчегонным, антиоксидантным, иммуномодулирующим и др. действиями) [11].

3. Фитогепатопротекторы обладают большей биодоступностью, в связи с чем случаи передозировки, непереносимости, побочных эффектов относительно редки. Максимальное накопление действующих веществ именно в гепатоцитах позволяет максимально реализовывать терапевтические эффекты этих препаратов [11].
4. «Мягкость» действия, безопасность, хорошая переносимость позволяют назначать фитогепатопротекторы в амбулаторных условиях, детям, пожилым пациентам. Данное утверждение можно отнести только к тем фитопрепаратам, эффект и безопасность которых изучены в рандомизированных контролируемых исследованиях [9; 12; 13].
5. Биологически активные вещества в фитопрепаратах содержатся в оптимальных количествах и соотношениях, потенцируя друг друга, легко усваиваются организмом [5].
6. Лечебный эффект при назначении фитогепатопротекторов отличается устойчивостью, хотя и достигается в течение более длительного времени, чем при терапии синтетическими средствами [5].
7. Фитогепатопротекторы характеризуются выгодными фармакоэкономическими характеристиками [11] при условии эффективности фитосредства в отношении определенных заболеваний печени.

В данной работе мы представляем врачебной аудитории данные экспериментальных, клинических исследований, систематических обзоров использования наиболее часто используемого врачами фитогепатопротектора – силимарина.

Историческая справка

Силимарин представляет собой смесь флавонолигнанов, извлеченные из расторопши пятнистой (*Silybum marianum* Gaertneri). Упоминания о лекарственном применении расторопши относятся к трудам древнегреческого врача Теофраста. Рекомендации по применению расторопши приведены в книгах средневековых ученых Брюнфельса, Матиолуса, Бока и др. В Европе XVIII – XIX веков спиртовой экстракт семян этого растения, известный как микстура Радмахера, становится очень популярным средством лечения расстройств печени и селезенки. 1949 год является «годом рождения» силимарина как официального лекарственного средства благодаря исследованиям Ф. Майера и соавт. и О. Эйхлера и соавт., проведенные немецкой фирмой Madaus. Основным компонентом силимарина является силибинин (состоящий из силибина А и силибина В), остальные компоненты: силидианин, силикрестин, изосилибины А и В, изосиликрестин, таксифолин. Силимарин из необработанных экстрактов, являясь липофильным веществом, плохо растворим в воде, что не позволяет флавоноидам активно транспортироваться и всасываться в кишечнике. Для улучшения всасывания активного вещества фармацевтическая

компания Rottapharm | Madaus внедрила специальный усложненный процесс совместной преципитации, обеспечивающий высокую очистку силимарина. Это позволило повысить биодоступность силибинина до 85% (биодоступность других силимаринов около 20%). Во всех странах действует международный патент на галеновую форму стандартизированного силимарина, обеспечивающее высокое всасывание активного вещества. Нестандартизированные препараты экстракта расторопши менее эффективны и могут вызывать нежелательные реакции из-за примесей различных флавоноидов [5; 8; 11; 14–17; 19–21]. В проведенном в 1996 г. опросе пациентов гепатологической клиники Орегонского университета выяснилось, что 31% пациентов использовали «нетрадиционные» препараты, среди которых наиболее популярным оказался силимарин, при этом половина опрошенных оценивала эффективность его как высокую [22]. При анализе фармакотерапии заболеваний печени у 989 пациентов 6 клиник США, опубликованном в 2002 г., выявлено, что 12% из них принимали силимарин, что превалировало частоту приема любых других средств растительного происхождения [23]. Популярность и эффективность силимарина

подтверждается исследованиями Американского Ботанического Совета. В 2010–2011 гг. в США препараты силимарина занимали пятое место среди других средств растительного происхождения, принимаемых по поводу различных патологий, по объему продаж [24]. Причем, до 30–40% пациентов с заболеваниями печени принимают препараты силимарина [25]. Более того, в обзорах последних лет, посвященных гепатотоксичности большого числа фитопрепаратов [3; 6; 7; 10], силимарин в качестве потенциального гепатотоксичного агента не упоминается вовсе и, наоборот, подчеркивается гепатопротективный эффект его применения [3; 26].

Гепатопротектор Легалон (MEDA, Германия) был стандартизирован по силимарину, имеет высокую степень очистки по методике precipitation, запатентованной фирмой Rottapharm | Madaus. Это позволило повысить биодоступность основного активного вещества – силибинина

до 85%, что соответствует европейскому стандарту содержания силимарина в препарате. Следует отметить, что в настоящее время количественное определение силимарина в США и Европе проводят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и именно он регламентирован Европейской Фармакопеей как единственный для количественного определения силимарина. Устаревшие методики часто приводят к завышенной оценке содержания флавогликанов. Причем разница может составлять от 1,5 до 2 раз [14–17]. Соответственно, количественный состав флавогликанов, содержащихся в ряде препаратов на основе расторопши пятнистой, представленных на фармацевтическом рынке, выявил, что максимальное количество силибинина содержится в препарате Легалон. Эти факторы позволяют рассматривать «Легалон» как «эталонный» препарат силимарина [14–17; 27–29].

Фармакокинетика стандартизированного силимарина

При приеме внутрь стандартизированный силимарин быстро растворяется и поступает в кишечник. После приема внутрь пиковая концентрация силимарина в плазме достигается в течение 2 часов. 75% силибинина находится в плазме в связанной с белками форме. Через систему воротной вены 85% его через 45 минут поступает в печень и избирательно распределяется в гепатоцитах, где метаболизируется путем конъюгации, не образуя активные метаболиты. До 80% активного вещества при первом

прохождении через печень выделяется с желчью в соединении с глюкуронидами и сульфатами. Вследствие деконъюгации в кишечнике до 40% силимарина, выделившегося с желчью, реабсорбируется и вступает в энтерогепатическую циркуляцию, период полувыведения силибинина составляет 6 ч. Максимальная концентрация в желчи в 100 раз выше, чем в плазме и после многократного приема она стабилизируется, и препарат в организме не накапливается [11; 14–17; 21; 27].

Основные терапевтические эффекты стандартизированного силимарина

Результаты многочисленных лабораторных, экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что стандартизированный оригинальный силимарин имеет ряд терапевтических эффектов [11; 17; 25; 27–38]: 1. мембраностабилизирующий; 2. антиоксидантный; 3. метаболический; 4. противовоспалительный; 5. дезинтоксикационный; 6. регенеративный; 7. антифибротический; 8. цитопротективный; 9. уменьшающий выраженность жировой дистрофии печени; 10. уменьшение содержания нейтрального жира в печени; 11. противовирусный; 12. иммуномодулирующий; 13. антигеморрагический; 14. антипролиферативный; 15. нормализующий уровень холестерина в крови; 16. антидепрессантный; 17. потогонный; 18. диуретический.

Силибинин обладает антиоксидантными свойствами, которые выявлены в экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* [39; 40]. Силимарин дозозависимо повышает активность антиоксидантной защиты, в частности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы, повышает уровень восстановленного глутатиона, повышает защиту органа от оксидативного стресса [21, 41]. Силимарин обладает способностью *in vivo* вступать в обратимые окислительно-восстановительные реакции фенол – семихинон – хинон, в которых короткоживущий семихиноновый радикал выступает в качестве «ловушки» свободных радикалов [42; 43]. Под его действием снижается образование малонового диальдегида, а также предотвращается действие ФНО-α на активацию реактивных форм

кислорода, что приводит к прерыванию процесса ПОЛ и предотвращает повреждение клеточных мембран и, соответственно, цитолитического синдрома [17; 18; 21; 31; 41; 43; 44].

Сохранение митохондриальной мембраны приводит к увеличению содержания АТФ в клетке и сохранению активности АТФ-зависимых ферментов, что способствует регенерации и ее большей устойчивости к гепатотоксичным факторам [17; 39; 45; 46]. Подобный мембраностабилизирующий эффект для цитолеммы гепатоцитов был изучен и на модели радиационного поражения печени [47]. Стабилизация и уменьшение проницаемости клеточных мембран и ингибирование ПОЛ предотвращает потерю трансаминаз и понижает выраженность синдрома цитолиза [8; 41; 48; 49].

Мембраностабилизирующий эффект силибинина связан со стабилизацией мембран гепатоцитов с повышением сопротивляемости мембран и потерей внутриклеточных метаболитов. Силибинин блокирует фосфодиэстеразу, способствуя замедлению распада цАМФ и, соответственно, стимулирует снижение концентрации внутриклеточного кальция в гепатоцитах и снижает кальций-зависимую активацию фосфолипаз, повреждающих мембраны [50]. Под влиянием силибинина меняется качественный состав клеточных мембран с увеличением содержания жирных кислот и фосфолипидов, падением уровня триглицеридов и эфиров холестерина. Силимарин тормозит расщепление лецитина и фосфатидилэтаноламина, основную обменную реакцию между серином и эндогенными

мембранными фосфолипидами в печени и мозге [11; 51]. Важным эффектом осуществления антиоксидантной функции силимарина является увеличение запасов токоферола и аскорбиновой кислоты в ткани печени [45]. Причем антиоксидантная активность силимарина проявляется уже в низких концентрациях [52; 53].

Показано, что силимарин оказывает протективное действие и является антидотом против нескольких биологических токсинов, таких как некоторые типы микотоксинов, змеиный яд и бактериальные токсины. Вероятными механизмами этих эффектов являются антиоксидантный, противовоспалительный и антиапоптотический, а также вследствие ингибирования TNF- α , увеличение количества антиапоптотического протеина Bcl-2, ингибирование активации каспазы-3, нейтрализующей фосфолипазу A2, протеазы и гиалуронидазу [38]. Флавоноиды – активные комплексообразователи. Они создают комплексные соединения и участвуют в выведении ионов тяжелых металлов, радионуклидов и металлов с переменной валентностью, активирующих ПОЛ [51–53]. Доказано, что силимарин выступает в качестве антидота в отношении алюминия, ртути, кадмия, мышьяка, меди, свинца, марганца, железа, фторидов, пестицидов, гербицидов, цитостатиков [38].

При токсических и, в частности, лекарственных поражениях печени силимарин восстанавливает процессы нормальной биотрансформации и уменьшает концентрацию электрофильных метаболитов физиологическим путем. Силибинин снижает уровень токсичных метаболитов, образующихся при биотрансформации токсина за счет торможения цитохрома P450, повышения запасов глутатиона в гепатоцитах и одновременного увеличения активности ферментов II фазы метаболизации, в частности глюкуронилтрансферазы. Глюкуронизация является основным видом конъюгации при метаболизации токсинов и лекарственных веществ. Глутатионтрансферазы тесно связаны с цитохром P450 системой и быстро инактивируют активные метаболиты. Глутатион-S-трансфераза важна для защиты гепатоцитов от нестабильных электрофильных соединений [21; 26; 41, 54]. Силибинин способен снижать синтез ацетальдегида – промежуточного токсического продукта, который образуется при метаболизме этанола [55]. В эксперименте *in vivo* было показано, что при интоксикации этанолом активность силимарина превосходит абстиненцию и уступает только мега-дозам аскорбиновой кислоты, назначение которых клинически невозможно. Под действием силимарина отмечено существенное снижение уровня тиобарбитуро-реактивных веществ, супероксиддисмутазы, в то время как содержание активности каталазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы существенно увеличивается [56].

Силимарин предотвращает нарушение структуры и состава клеточных мембран, уменьшает количество коллагена при циррозе, индуцированном острой и хронической интоксикацией тетрагидридом углерода; ингибирует гемолиз и способствует восстановлению запасов глутатиона в печени при интоксикациях фенилгидразином

и диэтилнитрозамином [45; 57–60]. Препарат вступает в конкурентные отношения с гепатотропными ядами за связь с рецепторами гепатоцитов, что обеспечивает дезинтоксикационный эффект [42]. Эксперименты на моделях на животных и клинические наблюдения подтвердили способность силибинина блокировать адсорбцию и внутриклеточно связывать ионы железа и, соответственно, уменьшать выраженность окисления, вызванного перегрузкой клетки железом [22; 61; 62]. Силимарин ингибирует фосфодиэстеразу, что способствует замедлению распада цАМФ, блокирует локусы связи ряда токсических веществ в их транспортных системах [11]. Участвуя в комплексообразовании белков и ферментов, силибинин участвует в важных ферментативных реакциях, в частности, в дыхательном и окислительном фосфорилировании [11; 51].

Силибинин способен блокировать специфические места связывания двух мощных гепатотоксинов, содержащихся в ядовитых грибах рода *Amanita* (бледная поганка), – аманитин (а-амантин) – циклический октапептид, ингибитор РНК-полимеразы II и их транспортные системы [50]. Эффективность силимарина у больных с острой печеночной недостаточностью, которая развивается при употреблении этих грибов, также объясняется ингибирующим воздействием силимарина на специфический транспортер аманитотоксина OATP1B3, ядерную полимеразу В, усилением рибосомального синтеза белков, блокированием высвобождения TNF- α и угнетением ПОЛ [63].

Неантиоксидантный механизм противовоспалительного и цитопротективного действия силибинина – его способность ингибировать липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты с подавлением синтеза активных медиаторов воспаления, особенно лейкотриенов В4 в купферовских клетках. Силимарин способен предотвращать активацию NF- κ B эндотоксинами, оксидом азота, липополисахаридами, фактором некроза опухолей – α , интерлейкином IL-1 β , свободными радикалами. Посредством ядерных механизмов силимарин способен предотвращать продукцию оксида азота, стимулированную цитокинами (интерферон- γ , IL-1 β) [11; 17; 19–21; 31; 50; 51; 54; 55; 64].

Блокада фосфодиэстеразы под действием флавоноидов расторопши способствует замедлению распада цАМФ и как следствие – понижению содержания кальция внутри клеток, угнетению кальций-зависимого процесса активации фосфолипаз [21]. В гепатоцитах силибинин стимулирует полимеразу А-ядра, что способствует увеличению синтеза белков на рибосомах, повышению образования фосфолипидов. Регенеративный механизм действия силибинина обусловлен частичным структурным сходством молекулы силибинина со стероидными гормонами, которые могут влиять на синтез рибосомных РНК, непосредственно взаимодействуя с РНК-полимеразой А [21; 44; 48; 50; 65].

По мере увеличения количества РНК, индуцированного силибинином, количество белков в гепатоцитах увеличивается на 10%. Усиление синтеза белка реализуется в ускорении регенерации гепатоцитов. При этом силибинин не оказывает влияния на скорость редупликации и транскрипции в измененных

клетках с максимальным уровнем синтеза ДНК, что исключает возможность стимуляции силибинином опухолевого роста [11; 17; 21; 42; 48; 50]. Более того, способность силимарина воздействовать на разные стадии канцерогенеза обнаружена в ряде исследований [31; 66; 67] и обзоре литературы [64] за счет влияния на регуляцию клеточного цикла, процессы апоптоза, ангиогенеза, инвазирования и метастазирования. Отмечен антитуморозный эффект силимарина на клеточных культурах опухолей толстой кишки, гепатоцеллюлярной карциномы и желчного пузыря [17], силибинин модулирует состояние внутриклеточной серин/треониновой киназы, что сопровождается угнетением развития пролифератомы [68], угнетает неконтролируемую пролиферацию опухолевых клеток (в частности, при опухолях предстательной и молочной желез). Данное действие может быть обусловлено подавлением активации ядерного фактора NF- κ B, рецепторов к трансформирующему фактору роста – α , блокадой секреции опухолевыми клетками сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [50; 69].

Доказано, что силимарин способен останавливать клеточный цикл в фазы G1 и G2 мутантной клетки. В фазу G1 эффект развивается за счет дозо- и время-зависимого угнетения продукции CDK2 и CDK4 (за счет индукции ингибиторов CDK – Cip1/p21 и Kip1/p27). В фазу G2 эффект развивается за счет дозозависимого угнетения синтеза белков pCdc25c (Ser216), Cdc25c, pCdc2 (Tyr15), Cdc2 и циклина B1. Силимарин способен индуцировать апоптоз таких клеток за счет угнетения активности ядерных факторов (NF- κ B и AP-1), увеличения продукции Fas-ассоциированных белков, прокаспаз и каспаз. Индукция апоптоза опухолевых клеток происходит по внешнему (через Fas-рецепторы) и по внутреннему (опосредованный хемокинами, факторами роста, гормонами, аутокоидами, survival-факторами) механизмам [17; 31; 64].

Силимарин дозозависимо угнетает формирование капиллярной сети опухоли, ее плотности за счет ряда эффектов [33; 70]. Препарат угнетает активность MMP-2 (матриксной металлопротеиназы) и урокиназоподобного активатора плазминогена (u-PA) за счет активации синтеза регуляторных и ингибиторных белков (TIMP-2, PAI-1, ERK 1/2), возможно угнетение синтеза MMP-9 за счет влияния на активность ядерного фактора AP-1 [31; 64].

Индукция апоптоза активных миофибробластов, что приводит к прекращению избыточного

синтеза экстрацеллюлярного матрикса печени, в первую очередь его фибриллярного компонента; подавление активности ингибиторов тканевых металлопротеиназ, вследствие чего повышается его протеолитическая деградация; увеличение клиренса активных форм кислорода с торможением развития цирроза печени [41; 71]. В экспериментах выявлена способность силимарина дозозависимо блокировать накопление коллагена, а также проколлагена I и факторов, стимулирующих фиброгенез (TGF- β , например), в ткани печени животных с билиарным циррозом, вызванным окклюзией желчного протока или же циррозом, вызванным длительным влиянием гепатотоксинов [49; 72]. Дополнительным фактором является ингибирование коллагеназы и эластазы на 18–20% от исходного уровня [71].

В эксперименте на бабуинах, которым в течение 3 лет давали алкоголь, силимарин по результатам морфологического исследования печени и динамике сывороточных маркеров существенно замедлял развитие фиброза и снижал частоту формирования цирроза печени [73]. В экспериментальной модели фиброза печени у крыс, индуцированного диметилнитрозамином, показано, что стандартизированный силимарин с высокой степенью доказательности снижал степень фиброза печени, содержание в ней коллагена [74].

Одним из эффектов силимарина является его способность индуцировать конъюгацию билирубина с глюкуроновой кислотой и угнетать продукцию гамма-глюкуронидазы патогенными кишечными бактериями. Билирубин и ряд токсинов, связанных с глюкуроновой кислотой, более быстро выводятся желчью, что может обуславливать эффективность применения силимарина при желтухе [63; 75].

Наряду с цитокин-опосредованным влиянием силимарина на производство интерферона, цитокинов и факторов транскрипции, было обнаружено прямое ингибирующее влияние силибининов на РНК-зависимую РНК полимеразу (NS5B) вируса гепатита С. Продemonстрировано влияние стандартизированного силимарина на репликацию вируса гепатита С [26; 76; 77]. Так, обнаружено угнетение силимарином репликации вируса HCV с генотипом 3a, которое не зависит от взаимодействия с NS5B РНК-зависимой РНК полимеразой [78]. Имеются экспериментальные данные, подтверждающие дозозависимое блокирование проникновения вируса в клетку [79; 80].

Результаты клинических исследований эффекта применения стандартизированного силимарина

Отравление аманитин-содержащими грибами

20-летнее ретроспективное исследование, опубликованное в 2002 г., включившее 2108 американских и европейских больных, госпитализированных по поводу отравления аманитотоксин-содержащими грибами, продемонстрировало, что силимарин в качестве монотерапии и в комбинации с другими препаратами является высокоэффективным средством лечения данной категории пациентов [81]. В другом ретроспективном анализе 2008 г.

367 клинических случаев с диагнозом отравления амотоксином. Логистический регрессионный анализ продемонстрировал, что смертность пациентов и потребность в трансплантации печени при использовании силибинина ($n = 118$) составила 5,1%, в то время как при использовании комбинации этого средства с пенициллином ($n = 249$) этот показатель был равен 8,8%. Таким образом, риск смерти или трансплантации органов был снижен

почти на 40% в последней группе [82]. В 2012 г. специалистам был предложен мета-анализ клинических исследований и единичных клинических случаев, включивший 452 пациента с отравлением *A. Phalloides*, продемонстрировал, что силибинин

Хронические токсические гепатиты

Опубликованы данные экспериментальных и клинических исследований, описывающие способность силимарина восстанавливать нормальный метаболизм гепатоцитов при отравлениях четвертичным бутилгидроксидом, тиацетамидом, галактозамином, микроцистином, органическими растворителями, например, ксиленом, этанолом и гепатотоксичности лекарственными средствами, в частности галотаном, парацетамолом, эритромицином, тетрациклином, препаратами

обладает высокой эффективностью при лечении данных пациентов ($p < 0,01$) [65; 83]. Особое внимание следует уделить такому факту, что тяжесть поражения печени имеет тесную обратную связь со временем начала лечения силимарина [82].

Лекарственные поражения печени

Эффективность оригинального силимарина показана в отношении лекарственных гепатитов, вызванных приемом психотропных препаратов в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах [91] и открытом контролируемом исследовании [92]. В 12-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании наблюдалось 222 больных с болезнью Альцгеймера. 110 из них получили такрин и силимарин в дозе 420 мг в сутки, 112 – такрин и плацебо. В основной группе частота повышения АЛТ более 5 верхних границ нормы была меньше на 33,3%, чем в группе плацебо. В группе силимарина была значительно меньшая частота нежелательных лекарственных реакций, особенно, в отношении органов пищеварения [93].

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании наблюдались дети с острым лимфобластным лейкозом, получавшие химиотерапевтическое лечение. 24 дополнительно получали силимарин, 26 – плацебо. К 56 дню в основной группе уровень АСТ был достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в плацебо-группе, значение АЛТ испытывало тенденцию к более низкому уровню ($p < 0,07$). Нежелательные лекарственные эффекты, требующие снижения дозы химиотерапии отмечались в 61 и 72% случаев, соответственно [94]. В рандомизи-

рованном двойном слепом испытании комбинация силимарина в дозе 420 мг в сутки и деферроксамина у 59 больных с β – талассемией превосходила по эффективности монотерапию деферроксамином с более быстрым снижением концентрации ионов железа в крови, уровней щелочной фосфатазы и глутатиона [95].

Показана эффективность 8-недельной комбинированной терапии силимарином и фумарией в профилактике лекарственной гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов (изониазид, рифампицин) [84]. В четырехнедельном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, опубликованном в 2015 г., наблюдалось 58 пациентов, получавших противотуберкулезную терапию. В группе, получавшей Легалон 140 мг 3 раза в день, гепатотоксичность развилась в 3,7% случаев против 32,1% в группе плацебо. Конечные уровни АСТ, АЛТ и супероксиддисмутазы были статистически достоверно ниже в группе Легалона по сравнению с группой плацебо [85]. В отечественной работе 2016 г. Легалон в дозе 70 и 140 мг 3 раза в день эффективно предупреждал развитие побочных эффектов, в том числе, лекарственного гепатита при приеме противотуберкулезных препаратов у 96 пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью туберкулеза [86].

кислоты в крови, улучшению показателей бромсульфалеиновой пробы. При биопсии печени отмечено значительное уменьшение содержания жира в гепатоцитах [42]. В рандомизированном двойном слепом исследовании наблюдались 97 пациентов с АБП. В течение 4 недель 47 получали препарат силимарина, 50 – составили контрольную группу. В основной группе отмечено статистически значимое снижение уровней АСТ и АЛТ, нормализация показателей бромсульфалеиновой пробы, тенденция к большей степени уменьшения значения общего и конъюгированного билирубина, более выраженная положительная динамика гистологической картины [98].

Алкогольная болезнь печени (АБП)

Большое рандомизированное контролируемое исследование, выполненное в эпоху до трансплантации печени показало, что длительное назначение силимарина уменьшает смертность у пациентов с циррозом печени, главным образом, алкогольной этиологии [96]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании назначение силибина больным с алкогольным циррозом печени способствовало достоверному снижению уровня трансаминаз крови и содержания проколлагена-III-пептида в печени по сравнению с плацебо-группой [97]. 3-месячный прием силибина по 140 мг 3 раза в день пациентами с алкогольным стеатозом печени, несмотря на продолжающееся употребление алкоголя, способствовал снижению активности АСТ и щелочной фосфатазы в сыворотке крови, содержания холестерина и мочево-

В кокрейновском систематическом обзоре и обзоре метаанализа 13 рандомизированных исследований, включивших 915 пациентов с АБП и/или

вирусным гепатитом В, опубликованном в 2007 г. показано, что назначение силимарина способствовало существенному снижению уровня трансаминаз по сравнению с группой плацебо, без существенного отличия уровня других показателей, однако авторы подвергли критике методологическое качество большинства работ [99]. В 2008 г. был опубликован мета-анализ, посвященный клиническому опыту использования силимарина при заболеваниях печени. В анализ было включено 19 работ, дизайн которых отвечал критериям «двойной» или «слепой». При АБП уровень АСТ достоверно ($p < 0,01$) снижался в группах, получавших данный препарат по сравнению с группой плацебо. В группе силимарина отмечена тенденция к меньшей частоте общей

смертности по сравнению с группой плацебо (16,1 и 20,5%, соответственно) и достоверное снижение смертности, обусловленной патологией печени (10,0 и 17,3%, $p < 0,01$). В основной группе отмечено снижение частоты развития энцефалопатии, пищеводных кровотечений, инсулинорезистентности, гепатоцеллюлярной карциномы [65].

В отечественных аналитических исследованиях [14–17] имеется вывод, что, несмотря на дискуссионный характер вопроса о влиянии на процессы фиброобразования, стандартизированный силимарин является эффективным препаратом у больных с АБП, позволяющий добиться позитивного клинического и лабораторного ответа, не проявляя негативного влияния на выживаемость пациентов.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)

В ранней работе у больных с жировой дистрофией печени или лекарственным гепатитом, получавших Легалон, к 7 дню нормализовалась активность глутаматпируваттрансаминазы, в то время как в плацебо-группе данный эффект достигался только на 23 день. В отношении ГГТП данные показатели составляли 10 и 14 дней, соответственно [42]. В 2006 г. описаны результаты наблюдения за 85 пациентами с НАЖБП в комбинации с вирусным гепатитом С и без него, получавших комплекс, включавший силимарин и витамин Е. Отмечено значительное улучшение самочувствия больных, снижение концентрации инсулина в крови, активности трансаминаз, выраженности гепатоза [100]. Через год этот же коллектив авторов опубликовал данные, свидетельствующие, что у всех больных с НАЖБП без сочетания с вирусным гепатитом, наблюдалось значительное уменьшение выраженности фиброза по данным УЗИ, стойкое снижение уровня трансаминаз, уменьшение гиперинсулинемии [101]. В 2012 году эта же группа исследователей завершила III фазу этого рандомизированного двойного слепого исследования. Данные 138 случаев (по 69 на группу) были включены в окончательный анализ. У пациентов, получающих комплекс препаратов на протяжении 12 месяцев, в сравнении с пациентами группы плацебо наблюдалось улучшение клинической картины, статистически значимая нормализация уровней трансаминаз, индекса НОМА, УЗИ – показателей, отмечено улучшение качества жизни, более выраженное снижение индекса массы тела (15% против 2,1%) по сравнению с группой плацебо. У HCV-позитивных больных, получавших комплекс, отмечали улучшение показателей фиброгенеза [102].

В отечественном открытом рандомизированном сравнительном с параллельными группами исследовании наблюдались 70 больных с НАЖБП. В 48 случаях отмечалось повышение трансаминаз, ГГТП, у всех – уровня холестерина и триглицеридов. При проведении УЗ-холецистографии у 45 (64,3%) больных обнаружена гипокинетическая дискинезия. Больные были рандомизированы на 2 группы:

в основной – назначался Легалон по 140 мг 3 раза в сутки, в контрольной – немедикаментозное лечение (диета, физические нагрузки). Через 2 месяца в основной группе выявлено достоверное снижение активности АСТ и АЛТ: при жировой дистрофии печени в 100% случаев, при неалкогольном стеатогепатите – в 80%, уровень ГГТП нормализовался во всех случаях; выявлено статистически значимое снижение значений общего холестерина и триглицеридов. Уменьшение размеров печени было у 9 лиц, в 5 из 45 случаев выявлена нормализация сократительной способности желчного пузыря. Снижение индекса массы тела было у 47,6% больных. У 4 с сахарным диабетом уменьшилась потребность в приеме сахароснижающих препаратов. В контрольной группе динамики показателей не было [21].

Позитивный эффект силимарина при НАЖБП убедительно показан в обзоре, опубликованном в 2017 г. Анализировались результаты 8 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 587 пациентов, для оценки методического качества работ было использовано кокрейновское руководство. Выявлено, что силимарин снижает уровни АСТ и АЛТ более значимо, чем другие методы лечения (АСТ МЕ/л: $-6,57$; 95% ДИ, от $-10,03$ до $-3,12$; $P = 0,0002$; АЛТ МЕ/л: $-9,16$; 95% ДИ, от $-16,24$ до $-2,08$; $P = 0,01$). В контрольных группах степень снижения составляла для АСТ МЕ/л $-5,44$; 95% ДИ от $-8,80$ до $-2,08$; $P = 0,002$; для АЛТ МЕ/л $-5,08$; 95% ДИ, от $-7,85$ до $-2,32$; $P = 0,0003$) [103].

Опубликованные в 2016 г. результаты мета-анализа 5 рандомизированных контролируемых испытаний, включивший 270 пациентов, продемонстрировали, что пероральный прием силимарина способствовал снижению уровня глюкозы в крови натощак ($-26,86$ мг/дл; 95% ДИ $-35,42$ – $-18,30$) и гликозилированного гемоглобина ($-1,07$; 95% ДИ $-1,73$ – $-0,40$) [104]. Эти и другие данные [26] позволили авторам обзоров, опубликованным в 2018 г., сделать вывод, что силимарин обладает нормализующим действием на различные компоненты метаболического синдрома [15; 37].

Цирроз печени

Имеются данные, что длительный прием стандартизированного силимарина (в течение 41 месяца) по 140 мг 3 раза в день увеличивает выживаемость

больных циррозом печени до $58,0 \pm 9,0\%$ против $39,0 \pm 9,0\%$ в контрольной группе, наилучший эффект достигнут у больных алкогольным циррозом

печени [42]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включившем 170 больных циррозом печени различной этиологии, пациенты получали силимарин (420 мг/сут; n=87) или плацебо (n=83) в течение 2–6 лет (в среднем 41 месяц). В группе силимарина биохимические маркеры не изменились, однако повысилась выживаемость (77 против 67% через 2 года; 58 против 39% через 4 года), наибольший эффект отмечался у больных с печеночной недостаточностью класса А по Чайлд-Пью [96]. Следует расценивать результаты работы позитивные, т.к. выживаемость является одной из твердых конечных точек, подтверждающей эффективность препарата с высокой доказательностью.

Антифибротический эффект стандартизированного силимарина (Легалон) выявлен в клиническом исследовании, включившем 792 пациента со стеатозом печени, стеатогепатитом и циррозом печени различной этиологии, которые в течение 12 недель получали стандартизированный силима-

рин в дозе 140 мг 2–3 раза в день. При исходно повышенном уровне проколлагена-III-пептида у 47% больных со стеатозом печени, 41% – у пациентов со стеатогепатитом, у 26% лиц с циррозом печени к окончанию курса лечения у 95,7% из всех данных больных выявлено существенное улучшение или клинко-биохимическая ремиссия заболевания с нормализацией содержания проколлагена III пептида [106]. Антифибротический эффект Легалона был также выявлен в клиническом исследовании, включавшем 998 пациентов с хроническими заболеваниями печени (стеатоз печени, стеатогепатит и цирроз печени разной этиологии), которые в течение 12 недель получали Легалон в дозе 140 мг 2–3 раза в день. При исходно повышенном уровне Р-III-NP через 3 месяца уровень показателя нормализовался [107]. Силимарин снижает уровень гликемии натощак, содержание гликозилированного гемоглобина, повышает тощачковый уровень инсулина при сахарном диабете I типа на фоне цирроза печени [30].

Цитопротективное действие

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом испытании эффективности силимарина в профилактике индуцированного лучевой терапией мукозита полости рта у пациентов с раком головы и шеи. Продолжительность исследования составила 6 недель, в течение

которых 27 пациентов получали 420 мг силимарина в сутки или плацебо. Выраженность орального мукозита в соответствии с общими критериями ВОЗ и Национального института онкологии (США) была существенно ниже в группе силимарина ($p<0,05$) с конца первой недели до шестой недели [108].

Острые вирусные гепатиты

В раннем проспективном исследовании, включившем 151 больного с острым вирусным гепатитом, не было выявлено преимущество силимарина по сравнению с пациентами, не принимавшими его [109]. В то же время, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, опубликованном в 1978 г., включившем 57 пациентов с острым вирусным гепатитом А и В, силимарин в дозе 420 мг в день у 28 пациентов вызывал статистически более значимое уменьшение уровня АСТ и билирубина и тенденцию к более низкому уровню ГГТП на 21 день терапии по сравнению с 29 больными, получавшими плацебо [110]. Двойное слепое исследование пациентов с острыми гепатитами, опубликованное в 1998 г., продемонстрировало уменьшение уровней АСТ и билирубина, сроков пребывания больного в стационаре и снижение частоты развития осложнений основного заболевания [22]. Цитируемые выше и другие исследования, посвященные данной проблеме, отличаются

низким качеством дизайна исследования [17], что требует дальнейших исследований данного вопроса с позиций доказательной медицины.

Так, в 2009 году международной группой были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования применения Легалона у 105 египетских пациентов с острым гепатитом, вызванным впервые диагностированной вирусной инфекцией (гепатиты А, В, С, Е, цитомегаловирусная инфекция), или неизвестным этиологическим фактором (24,8%), обострением хронического гепатита. У пациентов, принимающих препарат в дозе 420 мг/сутки, во всех этиологических группах наблюдалась статистически значимая динамика: нормализация цвета мочи, уменьшение интенсивности желтухи, концентрации непрямого билирубина на 56 день после рандомизации, уменьшение недомогания, усталости, восстановление аппетита по сравнению с больными в группах сравнения [111].

Хронические вирусные гепатиты

Некоторые рандомизированные исследования не выявили позитивного влияния силимарина на уровень печеночных маркеров и клиническое состояние больных вирусным гепатитом [112]. С другой стороны, в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях назначение силимарина больным с хроническим вирусным гепатитом С способствовало снижению уровней АСТ и ГГТП [113; 114]. Данное противоречие, возможно, объясняется недостатками дизайна ранних работ. Несмотря на слабости дизайна, обзор работ, опубликованный в 2005 г., позволил сделать вывод,

что силимарин способен улучшать биохимические показатели, прежде всего уровень трансаминаз. Соответственно, авторы обзора обосновали необходимость исследования проблемы с использованием хорошо спланированного дизайна с применением только стандартизированного лекарственного препарата [115].

The Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C) Trial включало 1145 пациентов с гепатитом С из 10 клинических центров, не ответивших на проведенную ранее противовирусную терапию, но давших согласие на продол-

жение лечения пигелированными интерферонами. 195 пациентов, принимавших одновременно силимарин, отличались меньшей выраженностью печеночных симптомов (усталость, тошнота, боли в области печени, анорексия, мышечные и суставные боли) и лучшим качеством жизни по сравнению с лицами, не принимавшими препарат. 72% пациентов из 60 доступных «альтернативных» средств выбирали силимарин [116]. В рамках проекта HALT-C была проведена работа посвященная влиянию силимарина на прогрессирование цирроза, включившее 1149 пациентов с гепатитом С, 34% которых принимали силибинин перорально. Продолжительность исследования составляла 8,65 лет. На основании данных биопсии печени авторами было показано, что силимарин способен статистически значимо замедлять прогрессирование болезни, т.е. переход фиброза в цирроз [117].

В 2013 г. опубликован мета-анализ 12 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проведенных в период с 1966 по 2011 год. Комбинация противовирусных препаратов и силимарина статистически более значимо снижала сывороточные уровни трансаминаз, маркеров фиброза, цитокинов TGF- β 1, TNF- α и IL-6 в сравнении

с монотерапией противовирусными препаратами, что позволило сделать вывод, что дополнительное назначение силимарина к противовирусной терапии имеет высокий потенциал, является безопасным и хорошо переносимым лекарственным средством [118].

Исходя из вышеизложенного, в настоящее время силимарин у больных вирусным гепатитом, очевидно, следует использовать в качестве вспомогательного средства. Необходимо подчеркнуть, что снижение уровней трансаминаз, по всей видимости, является фактором профилактики, т.к. у больных хроническим гепатитом С нормализация биохимических маркеров, вне зависимости от вирусологического ответа, приводит к меньшей частоте развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [119; 120].

Кроме того, ряд клинических исследований и экспериментов на моделях на животных продемонстрировали эффективность использования силимарина при сепсисе, остеопорозе, атеросклерозе, сахарном диабете, нарушениях памяти [26; 37; 121], химически и лекарственно обусловленной кардиотоксичности [26; 38; 122], химической и лекарственной нефротоксичности [26; 38].

Заключение

Обобщая имеющиеся данные можно констатировать, что стандартизированный силимарин можно рекомендовать его применение для профилактики и лечения ряда заболеваний гепатобилиарной системы. При этом эксперты комитета FDA США провели анализ выявления побочных эффектов при использовании силимарина за период 2004–2012 гг. у пациентов с хроническим гепатитом. Выяснилось, что при приеме препарата даже в высоких дозах может возникнуть лишь легкий слабительный эффект [123]. Уже сейчас полученные результаты использованы в руководстве Китайской ассоциации по изучению болезней печени [124], в рекомендациях по лечению НАЖБ для семейных врачей Канады. В 2012 году на ежегодном заседании Канадской ассоциации по изучению печени, в ходе дискуссии, посвященной альтернативным и нетрадиционным средствам лечения, участники пришли к выводу, что только экстракт расторопши является хорошо изученным средством растительного происхождения, влияющим на печеночные ферменты, пусть и с пока неутонченным влиянием на исход некоторых заболеваний [125].

Гепатопротектор Легалон (MEDA, Германия) имеет высокую степень очистки по методике Rottapharm | Madaus и соответствует европейскому стандарту содержания силимарина в препарате и произведен в соответствии с критериями GMP. «Легалон» является препаратом, количественное определение силимарина в котором производят методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, который регламентирован Европейской Фармакопеей для количественного определения силимарина. Эксперты Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA, Food and Drug Administration) – правительственное агентство, подчиненное МЗ США и Европейского агентства лекарственных средств (EMA, European Medicines Agency) – агентство по оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской фармакопее, одобрили применение препарата Легалон в качестве гепатопротективного средства с доказанной способностью восстанавливать дезинтоксикационную функцию печени. Эти факторы позволяют рассматривать «Легалон» как «эталонный» препарат силимарина.

Литература | Reference

1. Tindle HA, Davis RB, Phillips RS, Eisenberg DM. Trends in use of complementary and alternative medicine by US adults: 1997–2002. *Altern Ther Health Med*. 2005;11:42–49.
2. Posadzki P, Watson LK, Alotaibi A, Ernst E. Prevalence of use of complementary and alternative medicine (CAM) by patients/consumers in the UK: systematic review of surveys. *Clin Med*. 2013;13:126–131.
3. Stickel F, Hellerbrand C. Herbs to Treat Liver Diseases: More Than Placebo? *Clinical Liver Disease*. 2015; 16: 136–138.
4. Дегтярева И. И., Скрыпник И. Н., Невоит А. В. и др. Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. *Новые мед. Технологии*. 2002; 6: 18–23. Degtjareva I I, Skripnik I N, Nevoit A V. Hepatoprotectori-antioxidanti v terapii bolnich s hronicheskimi dif-fuznimi zabojevaniami pecheni. *Novie med tehnologii*. 2002;5:18–23
5. Гичев Ю. Ю., Гичев Ю. П. Руководство по биологически активным пищевым добавкам. М.: Триада-Х, 2001.

- Gichev JJ, Gichev J P. Rukovodstvo po biologicheski aktivnim pischevim dobavkam. M.: Triada-X, 2001.
6. Maddukuri VC, Bonkovsky HL. Herbal and Dietary Supplement Hepatotoxicity. *Clinical Liver Disease*. 2014; 4 (1), July: 1–3
 7. Zheng E, Navarro V. Liver Injury Due to Herbal and Dietary Supplements: A Review of Individual Ingredients. *Clinical Liver Disease*. 2016; 7 (4): 80–83.
 8. Полунина Т. Е., Маев И. В. Место гепатопротекторов в практике интернистов. *Consillium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2010; 1.
Polunina T. E., Maev I. V. Mesto gepatoprotektorov v praktike internistov. Consillium Medicum. Gastroenterology (Suppl.). 2010; 1. [in Russian]
 9. Hsu LM, Huang YS, Tsay SH et al. Acute hepatitis induced by Chinese hepatoprotective herb, xiao-chai-hu-tang. *J. Chin. Med. Assoc.*, 2006, 69 (2): 86–88.
 10. Yun Zhu, Mind Niu, Jing Chen. Hepatobiliary and pancreatic: Comparison between Chinese herbal medicine and Western medicine-induced liver injury of 1985 patients. *J of Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 31(8):1476–1482
 11. Губергриц Н. Б., Фоменко П. Г., Лукашевич Г. М., Голубова О. А. Фармакотерапевтические эффекты и клинические возможности эталонного препарата силимарина. *Фарматека*. 2012; 2: 24–31.
Gubergriits N. B., Fomenko P. G., Lukashevich G. M., Golubova O. A. Farmakoterapevticheskie efekty i klinicheskie vozmozhnosti etalonnogo preparata silimarina. Farmateka. 2012; 2: 24–31. [in Russian]
 12. Verma S, Thuluvath PJ. Complementary and alternative medicine in hepatology: review of the evidence of efficacy. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2007, 5 (4): 408–416.
 13. Chen Z, Huo JR. Hepatic veno-occlusive disease associated with toxicity of pyrrolizidine alkaloids in herbal preparations. *Neth. J. Med.*, 2010, 68 (6): 252–260.
 14. Матвеев А. В., Коняева В. И., Матвеева Н. В. Эффективность силимарина у пациентов с алкогольной болезнью печени и неалкогольным стеатогепатозом. Эффективная фармакотерапия. 2011; 4: 38–41.
Matveev A. V., Koniaeva V. I., Matveeva N. V. Effektivnost' silimarina u patsientov s alkohol'noi bolezniu pecheni i nealkogol'nym steatogepatozom. Effektivnaia farmakoterapiia. 2011; 4: 38–41. [in Russian]
 15. Матвеев А. В., Коняева В. И., Матвеева Н. В. Эффективность силимарина при хронических диффузных заболеваниях печени. РЖГГК. 2011; 5: 64–70.
Matveev A. V., Koniaeva V. I., Matveeva N. V. Effektivnost' silimarina pri khronicheskikh diffuznykh zabolevaniyakh pecheni. RZhGGK. 2011; 5: 64–70. [in Russian]
 16. Матвеев А. В., Коняева В. И., Курченко В. П., Щекатицина А. С. Гепатопротективные свойства силимарина. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 2
Matveev AV, Konjaeva EI, Kurchenko VP, Schekatichina AS. Gepatoprotective properties of silymarin. Experimental & Clinical Gastroenterology. 2011; 2
 17. Матвеев А. В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени – Симферополь: ИТ «АРИАЛ», 2013. – 384 с.
Matveev AV. Gepatoprotektori. Analiz megdunarodnih issledovanii po preparatam gruppi lekarstv dlja pecheni. Simferopol: IT "Arial", 2013. – 384 p.
 18. Никитин И. Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности // *Фарматека*. 2007; 13: 14–18.
Nikitin IG. Hepatoprotektori: mifi i realnie vozmozhnosti. Farmateka. 2007;13:14–18.
 19. Казюлин А. Н., Шестаков В. А. Перспективы использования фитопрепаратов при заболеваниях печени. *Медицинский совет*. 2014; 13: 22–24.
Kazyulin AN, Shestakov VA. Perspektivi ispolzovania fitopreparatov pri zabolevaniakh pecheni. Medicinski sovet. 2014;13:22–24.
 20. Казюлин А. Н. Фитопрепараты в лечении заболеваний гепатобилиарной системы // *Consilium medicum*. – 2015. – № 8. – с. 28–32.
Kazyulin A. N. Fitopreparaty v lechenii zabolevaniy gepatobiliarnoy sistemy [Phytopreparations in the treatment of diseases of the hepatobiliary system]. Consilium medicum. 2015, no. 8. pp. 28–32.
 21. Буторова Л. И., Калинин А. В., Логинов А. Ф. Лекарственные поражения печени. Учебно-методическое пособие. Институт усовершенствования врачей. М.: ФНМХЦ им. Н. И. Пирогова, 2010.
Butorova L. I., Kalinin A. V., Loginov A. F. Lekarstvennyye porazheniya pecheni. Uchebno-metodicheskoe posobie. Institut usovershenstvovaniia vrachei. M.: FNMKhTs im. N. I. Pirogova, 2010. [in Russian]
 22. Flora K., Hahn M., Rosen H., Milk K. B. Thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93. – P. 139–143
 23. Strader D. B., Bacon B. R., Lindsay K. L et al. Use of complementary and alternative medicine in patients with liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97, № 9. – P. 2391–2397.
 24. Blumenthal M, Lindstrom A, Lynch M, Rea P. Herb Sales Continue Growth – Up 3.3% in 2010. *HerbalGram*. 2011; (90): 64–7.
 25. Свистунов А. А., Осадчук М. А., Киреева Н. В., Осадчук М. М. Оптимизация терапии заболеваний печени, не ассоциированных с вирусной инфекцией. *Терапевтический архив*. 2018; 2: 53–58
Svistunov AA, Osadchuk MA, Kireeva NV, Osadchuk MM. Optimizing therapy of liver diseases not associated with viral infection. Terapevticheskiy archive. 2018;2:53–58
 26. Ferenci P. Silymarin in the Treatment of Liver Diseases: What Is the Clinical Evidence? *Clinical Liver Disease*. 2016; 7 (1): 8–10
 27. Щекатицина А. С. Гепатопротекторные свойства флаволигнанов. Труды Белорусского госуниверситета. 2009; 4 (1): 27–48.
Schekatichina AS. Gepaprotektivnye svoystva flavolignanov. Trudi Belorusskogo gosuniversiteta. 2009; 4 (1): 27–48.
 28. Логинов А. Ф., Буторова Л. И., Логинов В. А. Лекарственные поражения печени: диагностика, лечение. *РМЖ*. 2016; 11: 721–727
Loginov AF, Butorova LI, Loginov VA. Lekarstvennye porazheniya pecheni: diagnostika, lechenie. RMG. 2016;11:721–727.
 29. Вовк Е. И. Лекарственные поражения печени: в фокусе силимарин. *РМЖ*. 2017; 10: 750–753
Vovk EI. Lekarstvennye porazheniya pecheni: v focuse silymarin. RMG. 2017; 10: 750–753.
 30. Мараховский Ю. Х. Легалон. Минск, 2011.
Marakhovskii Yu. Kh. Legalon. Minsk, 2011. [in Russian]
 31. Gazak R, Walterova D, Kren V. Silybin and silymarin – new and emerging applications in medicine. *Curr. Med. Chem*. 2007;14(3):315–38.
 32. Katiyar SK. Silymarin and skin cancer prevention: Anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulatory effects (Review). *Intern J Oncol*. 2005;26:169–76. doi: 10.3892/ijo.26.1.169
 33. Deep G, Agarwal R. Targeting Tumor Microenvironment with Silibinin: Promise and Potential for a Translational

- Cancer Chemopreventive Strategy. *Curr Cancer Drug Target*. 2013; 13 (5): 486–499
34. Anon (2017) [online]. Available at: <http://WHO> monographs on selected medicinal plants. *Fructus Silybi Mariae*. Vol. 2. Geneva: World Health Organization; 2002. P. 300–316 [Accessed 29 Nov. 2017].
 35. Anon (2017) [online]. Available at: <http://Al-Jassabi> S, Saad A, Azirun MS, Al-Omari A. The role of Silymarin in prevention of Alloxan-induced diabetes mellitus in Balb/C mice. *American-Eurasian J ToxicolSci*. 2011;3(3):172–6 [Accessed 29 Nov. 2017].
 36. Gamal Shiha, Shiv Kumar Sarin, Alaa Eldin Ibrahim et al. Liver fibrosis: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). *Hepatol Int* (2009) 3:323–333
 37. Tajmohammadi A, Bibi Marjan Razavi BM, Hosseinzadeh H. Silybum marianum (milk thistle) and its main constituent, silymarin, as a potential therapeutic plant in metabolic syndrome: A review. *Phytotherapy Research*. 2018;1–17.
 38. Fanoudi S, Alavi MS, Karimi G, Hosseinzadeh H. Milk thistle (*Silybum Marianum*) as an antidote or a protective agent against natural or chemical toxicities: a review. *Drug Chem Toxicol*. 2018 Jul 22:1–15
 39. Burczynski FJ, Wang G, Nguyen D, Chen Y, Smith HJ, Gong Y. Silymarin and hepatoprotection. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2012 Jan;37(1):6–10.
 40. Koksali E, Gulcin I, Beyza S, Sarikaya O, Bursal E. In vitro antioxidant activity of silymarin. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem*. 2009 Apr;24(2):395–405.
 41. Хомерики С. Г., Хомерики Н. М. Лекарственные поражения печени: учебное пособие для врачей. М.: Форте Принт, 2012.
Khomeriki S. G., Khomeriki N. M. Lekarsvennyye porazheniya pecheni: uchebnoye posobie dlia vrachei. Moscow, Forte Print Publ., 2012. [in Russian]
 42. Скакун Н. П., Шманько В. В., Окrimович Л. М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. Тернополь, 1995.
Skakun N. P., Shman'ko V. V., Okrimovich L. M. Klinicheskaya farmakologiya gepatoprotektorov. Ternopol', 1995. [in Russian]
 43. Par A, Ryth E, Rumi G Jr et al. Oxidative stress and antioxidant defense in alcoholic liver disease and chronic hepatitis C. *Orv. Hetil*, 2000, 141 (30): 1655–1659.
 44. Кучерявый Ю. А., Морозов С. В. Гепатопротекторы: Рациональные аспекты применения: учебное руководство для врачей. М.: Форте Принт, 2012.
Kucheriavyi Yu. A., Morozov S. V. Gepatoprotektory: Ratsional'nye aspekty primeneniia: uchebnoye rukovodstvo dlia vrachei. Moscow, Forte Print Publ., 2012. [in Russian]
 45. Pradeep K, Mohan CVR, Gobianand K, Karthikeyan S. Silymarin modulates the oxidant-antioxidant imbalance during diethylnitrosamine induced oxidative stress in rats. *Eur. J. Pharmacol*. 2007 Apr 10;560(2–3):110–6.
 46. Ligeret H, Brault A, Vallerand D, Haddad Y, Haddad PS. Antioxidant and mitochondrial protective effects of silibinin in cold preservation-warm reperfusion liver injury. *J. Ethnopharmacol*. 2008 Feb 12;115(3):507–14.
 47. Ramadan LA, Roushdy HM, Abu Senna GM, Amin NE, El-Deshw OA. Radioprotective effect of silymarin against radiation induced hepatotoxicity. *Pharmacol. Res. Off. J. Ital. Pharmacol. Soc*. 2002 Jun;45(6):447–54.
 48. Морозов С. В., Кучерявый Ю. А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4TE Art, 2011.
Morozov S. V., Kucheriavyi Yu. A. Gepatoprotektory v klinicheskoi praktike: ratsional'nye aspekty ispol'zovaniia. Posobie dlia vrachei. Moscow, 4TE Art Publ., 2011. [in Russian]
 49. Abenavoli L, Aviello G, Capasso R et al. Milk thistle for treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepat Mon* 2011; 1 (3): 173–7.
 50. Оковитый С. В., Безбородкина Н. Н., Улейчик С. Г., Шуленин С. Н. Гепатопротекторы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
Okovityi S. V., Bezborodkina N. N., Uleichik S. G., Shulenin S. N. Gepatoprotektory. M.: GEOTAR-Media Publ., 2010. [in Russian]
 51. Гарник Т. Гепатопротекторное действие фитосредств в комплексной терапии и реабилитации больных хроническим гепатитом. Лили Украины. 2002; 11: 2–5.
Garnik T. Gepatoprotektornoe deistvie fitosredstv v kompleksnoi terapii i reabilitatsii bol'nykh khronicheskim gepatitom. Lili Ukraini. 2002; 11: 2–5. [in Russian]
 52. Грек О. Р. Новые аспекты фармакологического действия оригинальных полифенольных комплексов, выделенных из растительной флоры Сибири и Алтайского края / Введение в общую микронутриентологию. Под ред. Ю. П. Гичева, Э. Огановой. Новосибирск, 1999. С. 111–50.
Grek O. R. Novyye aspekty farmakologicheskogo deystviya original'nykh polifenol'nykh kompleksov, vydelennykh iz rastitel'noy flory Sibiri i Altayskogo kraia / Vvedeniye v obshchuyu mikronutrientologiyu [New aspects of the pharmacological action of the original polyphenolic complexes isolated from the plant flora of Siberia and the Altai Territory / Introduction to general micronutrientology]. Novosibirsk, 1999, pp. 111–150
 53. Грек О. Р. Растительные биофлавоноиды и их биологические и фармакологические свойства / Введение в частную микронутриентологию. Под ред. Ю. П. Гичева, Э. Огановой. Новосибирск, 1999. С. 219–239.
Grek O. R. Rastitel'nyye bioflavonoidy i ikh biologicheskkiye i farmakologicheskkiye svoystva / Vvedeniye v chastnuyu mikronutrientologiyu [Plant bioflavonoids and their biological and pharmacological properties / Introduction to private micronutrientology]. Novosibirsk, 1999, pp. 219–239.
 54. Успенский Ю. П., Балукова Е. В. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (1): 41–5.
Uspenskii Yu. P., Balukova E. V. Metabolicheskii sindrom i nealkogol'nyi steatogepatit. Consilium Medicum. 2009; 11 (1): 41–5. [in Russian]
 55. Бакулин И. Г., Сандлер Ю. Г. Возможности применения гепатопротекторов в практике врача-терапевта. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (8): 72–6.
Bakulin I. G., Sandler Yu. G. Vozmozhnosti primeneniia gepatoprotektorov v praktike vracha-terapevta. Consilium Medicum. 2010; 12 (8): 72–6. [in Russian]
 56. Das SK, Vasudevan DM. Protective effects of silymarin, a milk thistle (*Silybum marianum*) derivative on ethanol-induced oxidative stress in liver. *Indian J. Biochem. Biophys*. 2006 Oct;43(5):306–11.
 57. Dixit N, Baboota S, Kohli K, Ahmed S, Ali J. Silymarin: A review of pharmacological aspects and bioavailability enhancement approaches. *Indian J Pharmacol*. 2007;(39):172–9.
 58. Szilard S, Szentgyorgyi D, Demeter I. Protective effect of Legalon in workers exposed to organic solvents. *Acta Med. Hung*. 1988;45(2):249–56.

59. Mourelle M, Franco MT. Erythrocyte defects precede the onset of CCl₄-induced liver cirrhosis. Protection by silymarin. *Life Sci.* 1991;48(11):1083–90.
60. Favari L, Perez-Alvarez V. Comparative effects of colchicine and silymarin on CCl₄-chronic liver damage in rats. *Arch. Med. Res.* 1997;28(1):11–7.
61. Pietrangelo A, Borella F, Casalgrandi G, Montosi G, Ceccarelli D, Galesi D, et al. Antioxidant activity of silybin in vivo during long-term iron overload in rats. *Gastroenterology.* 1995 Dec;109(6):1941–9.
62. Hutchinson C, Bomford A, Geissler CA. The iron-chelating potential of silybin in patients with hereditary haemochromatosis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2010 Oct;64(10):1239–41.
63. Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. *Indian J. Med. Res.* 2006 Nov;124(5):491–504.
64. Ramasamy K, Agarwal R. Multitargeted therapy of cancer by silymarin. *Cancer Lett.* 2008 Oct 8;269(2):352–62.
65. Saller R, Brignoli R, Melzer J, Meier R. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementmed* 2008; 15 (1): 9–20.
66. Singh RP, Raina K, Sharma G, Agarwal R. Silibinin inhibits established prostate tumor growth, progression, invasion, and metastasis and suppresses tumor angiogenesis and epithelial-mesenchymal transition in transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model mice. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2008 Dec 1;14(23):7773–80.
67. Bhatt RS, Bubley GJ. The challenge of herbal therapies for prostate cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2008 Dec 1;14(23):7581–2.
68. Garcia-Macera P, Mateo J. Silibinin inhibits hypoxia-inducible factor-1 α and mTOR/p70S6K/4E-BP1 signalling pathway in human cervical and hepatoma cancer cells: implications for anticancer therapy. *Oncogene* 2009; 28 (3): 313–24.
69. Gallo D, Giacomelli S, Ferlini C, Raspaglio G, Apollonio P, Prislei S, et al. Antitumor activity of the silybin-phosphatidylcholine complex, IdB1016, against human ovarian cancer. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 2003 Nov;39(16):2403–10.
70. Yang S-H, Lin J-K, Chen W-S, Chiu J-H. Anti-angiogenic effect of silymarin on colon cancer LoVo cell line. *J. Surg. Res.* 2003 Jul;113(1):133–8.
71. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. и др. Фиброз печени: механизмы развития и вопросы терапии. *Фарматека.* 2011; 12: 16–22.
Yakovenko E. P., Yakovenko A. V., Ivanov A. N. i dr. Fibroz pecheni: mekhanizmy razvitiia i voprosy terapii. Farmateka. 2011; 12: 16–22.
72. Tsai JH, Liu JY, Wu TT, Ho PC, Huang CY, Shyu JC, et al. Effects of silymarin on the resolution of liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *J. Viral Hepat.* 2008 Jul;15(7):508–14.
73. Lieber CS, Leo MA, Cao Q et al. Silymarin retards the progression of alcohol-induced hepatitis fibrosis in baboons. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 336–9.
74. Lin YL, Hsu YT, Huang YT. Antifibrotic effects of a herbal combination regimen on hepatic fibrotic rats. *Phytother Res* 2008; 22 (1): 69–76.
75. Doehmer J, Weiss G, McGregor GP, Appel K. Assessment of a dry extract from milk thistle (*Silybum marianum*) for interference with human liver cytochrome-P450 activities. *Toxicol. Vitro Int. J. Publ. Assoc. Bibra.* 2011 Feb;25(1):21–7.
76. Polyak SJ, Morishima C, Shuhart MC, Wang CC, Liu Y, Lee DY. Inhibition of T-cell inflammatory cytokines, hepatocyte NF-kappaB signaling, and HCV infection by standardized Silymarin. *Gastroenterology* 2007;132:1925–1936.
77. Polyak S, Pawlotsky JM, Ferenci P. Hepatoprotective and antiviral functions of silymarin components in HCV infection. *Hepatology* 2013;57:1262–1271.
78. Ashfaq UA, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Riazuddin S. Inhibition of HCV 3a core gene through Silymarin and its fractions. *Virology.* 2011;8:153.
79. Wagoner J, Negash A, Kane OJ, Martinez LE, Nahmias Y, Bourne N, et al. Multiple effects of silymarin on the hepatitis C virus lifecycle. *Hepatology.* 2010 Jun;51(6):1912–21.
80. Calland N, Dubuisson J, Rouille Y, Seron K. Hepatitis C virus and natural compounds: a new antiviral approach? *Viruses.* 2012 Oct;4(10):2197–217.
81. Enjalbert F, Rapior S, Nougues-Soule J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2002;40(6):715–757.
82. Ganzert M, Felgenhauer N, Schuster T, Eyer F, Gourdin C, Zilker T. Knollenblätterpilzvergiftung. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2008 Oct 22;133(44):2261–7.
83. Mengs U, Pohl R-T, Mitchell T. Legalon SIL: the antidote of choice in patients with acute hepatotoxicity from amatoxin poisoning. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012;13(10):1964–70.
84. Magula D., Galisova Z., Iliev N. et al. Effect of Silymarin and Fumaria Alkaloids in the Prophylaxis of Drug-Induced Liver Injury During Antituberculous Treatment. *Studia Pneumolog Phthiseol Cech.* 1996; 56(5): 206–209.
85. Luangchosiri C, Thakkinstin A, Chitphuk S. et al. A double-blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury. *BMC Complement Altern Med.* 2015; 15: 334
86. Белоусова Н. С. Опыт применения оригинального гепатопротектора на основе расторопши пятнистой в терапии неалкогольной жировой болезни печени на фоне противотуберкулезной терапии // *Инфекционные болезни.* 2016; 14 (3): 61–66
Belousova N. S. An experience of using an original milk thistle-based hepatoprotector in therapy of non-alcoholic fatty liver disease against the background of antituberculosis therapy. Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2016; 14(3): 61–66. DOI: 10.20953/1729–9225–2016–3–61–66
87. Fraschini DF, Demartini G, Esposti D. Pharmacology of Silymarin. *Clin. Drug Investig.* 2002 Jan 1;22(1):51–65.
88. Eminzade S, Uraz F, Izzettin FV. Silymarin protects liver against toxic effects of anti-tuberculosis drugs in experimental animals. *Nutr. Metab.* 2008;5:18.
89. Maryam S, Bhatti A, Shahzad A. Protective Effects of Silymarin in Isoniazid Induced Hepatotoxicity in Rabbits. *Ann. King Edw. Med. Univ.* 2010;16(1):43–7.
90. Волчик ІВ, Дрогозов КВ. Морфометрична оцінка стану клітин у культурі НерG2 під впливом ліоліву, глутаргину та сілібору на фоні ураження тетрацикліном. *Клінічна Фармація.* 2010;14(3):57–9.
Volchik IV, Drogozov K. V. Morfometrychna otsinka stanu klityn u kul'turi HepG2 pid vplyvom liolivu, hlu-tarhinu ta siliboru na foni urazhennya tetratsyklinom [Morphometric evaluation of the cells in HepG2 culture under the influence of Lyol, Glutargin and Silibor on the background of tetracycline defeat]. Klinichna Farmatsiya – Clinical Pharmacy. 2010;14(3):57–59.
91. Palasciano G, Portincasa P, Palmeri V et al. The effect of silymarin on malondialdehyd in patients receiving long-term treatment with psychotropic drugs. *Curr Ther Res* 1994; 55 (5): 537–545.

92. Saba P, Galeon F, Salvadorini F *et al.* Therapeutic action of silymarin on chronic hepatopathies caused by psychopharmaceuticals. *Gazz Med Ital* 1976; 135: 236–51.
93. Allain H, Schuck S, Lebreton S. *et al.* Aminotransferase levels and silymarin in de novo tacrine-treated patients with Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1999;10(3):181–185
94. Ladas EJ, Kroll DJ, Oberlies NH. *et al.* A randomized, controlled, double-blind, pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer.* 2010;116(2):506–13.
95. Gharagozloo M, Moayedi B, Zakerinia M, *et al.* Combined therapy of silymarin and desferrioxamine in patients with betathalassemia major: a randomized double-blind clinical trial. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2009;23(3):359–365.
96. Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, Frank H, Benda L, Lochs H, *et al.* Randomized controlled trial of Silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1989;9:105–113.
97. Feher J., Deak G., Muzes G. *et al.* Liver-protective action of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases. *Orv. Hetil.* 1989;130 (51): 2723–2727.
98. Salmi H. A., Sarna S. Effects of silymarin on chemical, functional and morphological alterations of the liver. A double-blind controlled study. *Scand. J. Gastroenterol.* 1982; 17 (4): 517–521.
99. Rambaldi A, Jacobs BP, Gluud C. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4): CD003620
100. Federico A, Trappolieri M, Tuccillo M. *et al.* A new silybin-vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations. *Gut* 2006 Jun;55(6):901–2.
101. Loguerccio C., Federico A., Trappolieri M. *et al.* The effect of a silybin-vitamin e-phospholipid complex on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig. Dis. Sci.* 2007; 52 (9): 2387–2395.
102. Loguerccio C, Andreone P, Brisc C, *et al.* Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Free Radic. Biol. Med.* 2012;52(9):1658–1665.
103. Zhong S, Fan Y, Yan Q. *et al.* The therapeutic effect of silymarin in the treatment of nonalcoholic fatty disease: A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials. *Medicine (Baltimore).* 2017 Dec;96(49): e9061. doi: 10.1097/MD.00000000000009061.
104. Voroneanu L, Nistor I, Dumea R. *et al.* Silymarin in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Res.* 2016; 2016: 5147468. Published online 2016 Jun 1. doi: 10.1155/2016/5147468
105. Vahabzadeh M, Amiri N, Karimi G. Effects of Silymarin on the Metabolic Syndrome; a Review. *J Sci Food Agric.* 2018 May 7. doi: 10.1002/jsfa.9115.
106. Schuppan D., Strosser W., Burkard G. *et al.* Verminderung der Fibrosierungsaktivität durch Legalon bei chronischen Lebererkrankungen. *Z. Allg. Med.* 1998;74: 577–584.
107. Rockey DC. Antifibrotic therapy in chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3(2): 95–107
108. Eliasi S, Hosseini S, Nazi Moghadam MR. Effect of Oral Silymarin Administration on Prevention of Radiotherapy Induced Mucositis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytother Res.* 2016; 30 (11): 1879–1885
109. Bode JC, Schmidt U, Durr HK. [Silymarin for the treatment of acute viral hepatitis? Report of a controlled trial (author's transl)]. *Med. Klin.* 1977;72(12):513–518.
110. Magliulo E, Gagliardi B, Fiori GP. [Results of a double blind study on the effect of silymarin in the treatment of acute viral hepatitis, carried out at two medical centres (author's transl)]. *Med. Klin.* 1978;73(28–29):1060–1065.
111. El-Kamary SS, Shardell MD, Abdel-Hamid M, *et al.* A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis. *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* 2009;16(5):391–400.
112. Strickland GT, Tanamly MD, Tadros F, *et al.* Two-year results of a randomised double-blinded trial evaluating silymarin for chronic hepatitis C. *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver.* 2005;37(7):542–543.
113. Buzzelli G, Moscarella S, Giusti A, *et al.* A pilot study on the liver protective effect of silybin-phosphatidylcholine complex (IdB1016) in chronic active hepatitis. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 1993;31(9):456–460.
114. Buzzelli G, Moscarella S, Barbagli S. Therapeutic effect of silipide in patients with chronic hepatitis C non-responders to interferon treatment. *J Hepatol.* 1994;21((Suppl.1)): S100.
115. Mayer KE, Myers RP, Lee SS. Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review. *J. Viral Hepat.* 2005;12(6):559–567.
116. Seeff L. B., Curto T. M., Szabo G. *et al.* Herbal product use by persons enrolled in the hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C) Trial. *Hepatology.* 2008; 47 (2): 605–612.
117. Freedman ND, Curto TM, Morishima C, *et al.* Silymarin use and liver disease progression in the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment against Cirrhosis trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;33(1):127–37.
118. Wei F, Liu S-K, Liu X-Y, *al.* Meta-analysis: silymarin and its combination therapy for the treatment of chronic hepatitis B. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 2013;32(5):657–669
119. Shindo M, Hamada K, Oda Y, Okuno T. Long-term follow-up study of sustained biochemical responders with interferon therapy. *Hepatol. Baltim. Md.* 2001;33(5):1299–1302.
120. Blendis L, Oren R, Halpern Z. Interferon treatment of HCV: do we need a virological response? *Gastroenterology.* 2002;122(1):237–238.
121. Stolf, A. M., Cardoso, C. C., & Acco, A. (2017). Effects of silymarin on diabetes mellitus complications: A review. *Phytotherapy Research*, 31, 366–374.
122. Razavi, B. M., & Karimi, G. (2016). Protective effect of silymarin against chemical-induced cardiotoxicity. *Iran J Basic Med Sci*, 19, 916–923.
123. Hermann R, von Richter O. Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions. *Planta Medica.* 2012;78(13):1458–77. doi: 10.1055/s-0032-1315117
124. Fan J. G., Jia J. D., Li Y. M. *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010. *J. Dig. Dis.* 2011; 12 (1): 38–44.
125. Montano-Loza. Liver Disease. *Cddw Dig. Montreal, Quebec, Canada*; 2012. p. 1–5.