

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭТАЛОННОГО ПРЕПАРАТА СИЛИМАРИНА

Н.Б. Губергриц, П.Г. Фоменко, Г.М. Лукашевич, О.А. Голубова
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

Гепатопротекторы – разнородная группа лекарственных средств, препятствующих разрушению клеточных мембран и стимулирующих регенерацию гепатоцитов; данные по клинической эффективности гепатопротекторов при различных формах поражения печени противоречивы [19]. Требования к идеальному гепатопротектору были сформулированы R. Preisig в 1970 г. [47]:

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта “первого прохождения” через печень;
- выраженная способность связывать высокоактивные повреждающие соединения или предотвращать их образование;
- уменьшение чрезмерно выраженного воспаления;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

Общие преимущества гепатопротекторов:

- влияние на патогенез заболевания печени;
- замедление прогрессирования заболевания;
- многолетний клинический опыт;
- как правило, хорошая переносимость;
- обычно отсутствие серьезных побочных эффектов;
- преимущественно естественные компоненты.

Как было сказано выше, единой классификации гепатопротекторов не существует. С.В. Оковитый и соавт. (2010) [5] предлагают следующую классификацию.

1. Препараты растительного происхождения:
 - препараты, содержащие флавоноиды расторопши;
 - препараты, содержащие флавоноиды других растений.
2. Препараты животного происхождения.
3. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды.
4. Препараты с преимущественным детоксицирующим действием:
 - препараты с преимущественным прямым детоксицирующим действием;
 - препараты с преимущественным непрямым детоксицирующим действием;
 - уменьшающие образование эндогенных токсикантов;
 - активирующие образование эндогенных детоксикантов;
 - ускоряющие метаболизм токсикантов.
5. Препараты разных групп.

В других классификациях отдельными группами выделяют аминокислоты и их дериваты; витамины, антиоксиданты и витаминоподобные препараты [17]. Приблизительно 80 %

гепатопротекторов, применяемых в клинической практике, имеют растительное происхождение, т. е. являются фитогепатопротекторами [4]. Это, безусловно, не случайно. Фитогепатопротекторы имеют ряд преимуществ перед синтетическими препаратами [2, 23, 24, 27].

Во-первых, фитогепатопротекторы позволяют соблюдать основной принцип лечения патологии печени – сведение к минимуму “экзотоксических” воздействий [6]. Метаболизм всех без исключения синтетических препаратов происходит в печени, причем в подавляющем большинстве случаев – с участием системы цитохрома P450. Это зачастую нарушает метаболизм не только синтетического гепатопротектора, но и параллельно назначаемых лекарственных средств. Проще говоря, “заставляя” больную печень метаболизировать синтетическое средство, можно не только усугубить состояние печени, но и привести к нарушению метаболизма гепатопротектора, других лекарственных средств. Фитогепатопротекторы более близки человеческому организму, поэтому обладают максимально щадящим по отношению к печени действием [4, 6].

Во-вторых, фитогепатопротекторы, как правило, обладают не одним, а рядом фармакологических свойств: (кроме, собственно, гепатопротекторного эффекта) антимикробным, противовоспалительным, спазмолитическим, желчегонным, антиоксидантным, иммуномодулирующим и т.д.. То есть фитогепатопротекторы влияют сразу на несколько патогенетических звеньев заболевания печени, а в ряде случаев – и сопутствующей патологии [9, 21].

В-третьих, фитогепатопротекторы обладают большей биодоступностью, в связи с чем случаи передозировки, непереносимости, побочных эффектов относительно редки. В то же время максимальное накопление действующих веществ (например, силибинина) именно в гепатоцитах позволяет эффективно реализовывать терапевтические эффекты этих препаратов [4, 9].

В-четвертых, “мягкость” действия, безопасность, хорошая переносимость позволяют назначать фитогепатопротекторы в амбулаторных условиях детям, пожилым пациентам.

В-пятых, биологически активные вещества в растительных препаратах содержатся в оптимальных количествах и соотношениях, потенцируя друг друга, легко усваиваются организмом, являются средством и патогенетической, и симптоматической терапии [14].

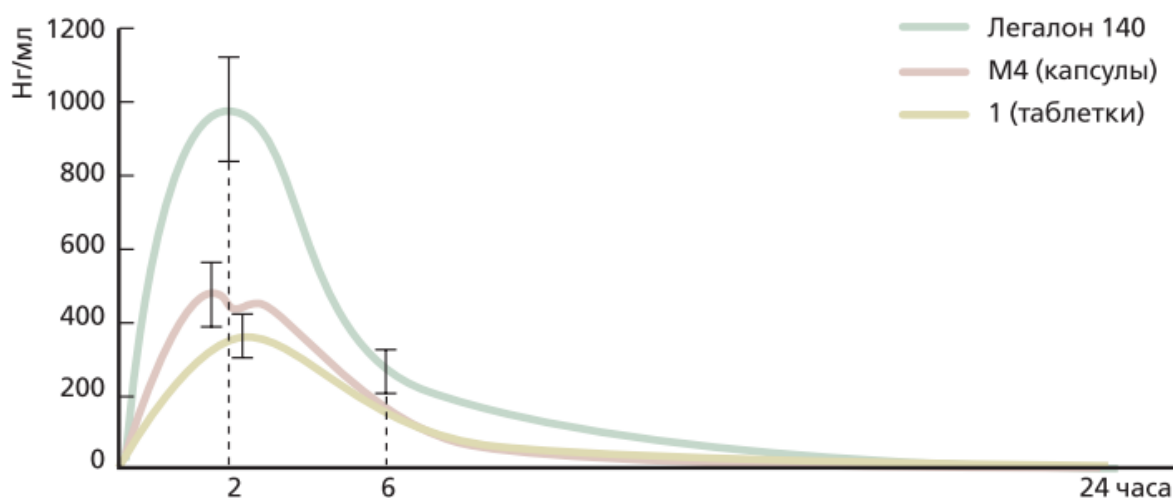
В-шестых, лечебный эффект при назначении фитогепатопротекторов отличается устойчивостью, хотя и достигается в течение более длительного времени, чем при терапии синтетическими средствами. Это обосновывает целесообразность длительных курсов лечения растительными препаратами (3–4 недели и более) [4].

В-седьмых, фитогепатопротекторы характеризуются выгодными фармакоэкономическими характеристиками [3, 9, 10]. Существуют моно-, поликомпонентные и комбинированные фитогепатопротекторы [11, 18, 22]. Комбинированные препараты применяют при гепатитах и циррозе печени (ЦП); два-три их компонента обычно дополняют и потенцируют действие друг друга, обеспечивая оптимальный спектр фармакологических эффектов.

Поликомпонентные препараты с большим числом составляющих и, следовательно, с большим количеством эффектов, ассоциируются с большим риском развития нежелательных явлений, непереносимости у конкретного больного. Препараты с селективным действием эффективны и имеют большую, чем комбинированные средства, безопасность. Наиболее распространены гепатопротекторы, содержащие флавоноиды расторопши. Максимальное количество действующего вещества (силимарина) содержится в плодах расторопши пятнистой. Силимарин – общее название химически связанных изомеров флавонолигнана из плодов расторопши. Основными биофлавоноидами в силимарине являются: силибинин, силидианин, силикристин, изосилибинин. Силибинин среди них обладает наибольшей биологической активностью [6]. Кроме

флавоноидов плоды расторопши содержат 0,08 % эфирного масла, смолы, биогенные амины (тирамин, гистамин), 16–18 % жирного масла [13]. Являясь липофильным веществом, силимарин из необработанных экстрактов плохо растворим в воде, что не позволяет флавоноидам активно транспортироваться и всасываться в кишечнике. Для улучшения всасывания активного вещества необходим специальный усложненный процесс совместной преципитации, обеспечивающий высокую очистку силимарина. Именно это позволяет повышать биодоступность основного активного вещества – оригинального (патентованного) силибинина до 85 %. (рис. 1).

Рис. 1. Мнение международных экспертов по поводу назначения НПВС для купирования БС



При приеме внутрь стандартизированный силимарин (Легалон) быстро растворяется и поступает в кишечник, где через систему воротной вены силибинин в течение 45 минут поступает в печень и избирательно распределяется в гепатоцитах. В печени силимарин метаболизируется путем конъюгации, не образуя активных метаболитов. Около 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, вновь реабсорбируются и вступают в энтерогепатическую циркуляцию. Максимальная концентрация в желчи в 100 раз выше, чем в плазме. Концентрация оригинального силибинина после многократного приема стабилизируется, и препарат в организме не накапливается. Стандартизированный оригинальный силимарин имеет пять основных терапевтических эффектов: мембраностабилизирующий, антиоксидантный, регенеративный, противовоспалительный и антифибротический. Механизмы действия оригинального стандартизированного силимарина (Легалон) представлены на рис. 2.

Рис. 2. Фармацевтические эффекты силимарина/силибинина



Клиническая эффективность препаратов, содержащих силибинин, доказана при острых и хронических гепатитах вирусной и токсической этиологии. Так, при остром вирусном гепатите лечение оригинальным силибинином сокращает время, необходимое для уменьшения на 50 % содержания общего и прямого билирубина в крови, активности щелочной фосфатазы и других ферментов крови. Под влиянием силибинина меняется качественный состав клеточных мембран: увеличивается содержание жирных кислот и фосфолипидов, падает уровень триглицеридов и эфиров холестерина. Силимарин тормозит расщепление лецитина и фосфатидилэтаноламина как основную обменную ферментативную реакцию между серином и эндогенными мембранными фосфолипидами в печени и мозге [21].

Опыты с перфузией изолированной печени показали, что силибинин останавливает индуцированную фаллоидином (основное токсическое вещество бледной поганки) потерю калия. Возможно, это также играет роль в гепатопротекторном действии флавоноида [21].

Важнейшей особенностью фенольных соединений, в т. ч. биофлавоноидов и конкретно силимарина, с которой связаны их антиоксидантные свойства, является способность *in vivo* вступать в обратимые окислительно-восстановительные реакции фенол–семихинон–хинон, в которых короткоживущий семихиноновый радикал выступает в качестве “ловушки свободных радикалов” [4, 8, 20, 21]. Антиоксидантные свойства силимарина способствуют снижению уровня перекисного окисления липидов с уменьшением количества его токсического продукта — малонового диальдегида. Силимарин повышает активность антиоксидантной защиты, в частности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы. Результатом этих эффектов является уменьшение повреждения структур гепатоцитов. Важно, что образование комплексов между силимарином и кислородом обратимо, что позволяет изменять локальную концентрацию кислорода в клетке, защищать ее легкоокисляемые участки и реакционные центры или поставлять кислород в случае его дефицита [4]. Силимарин подавляет повышенное поглощение кислорода. В то же время некоторые синтетические антиоксиданты снижают генерацию активных форм кислорода клетками крови, оказывая тем самым неблагоприятное действие на иммунный ответ [25, 30]. Силимарин, напротив, при необходимости способен увеличивать генерацию активных форм кислорода клетками крови для обеспечения функциональной активности фагоцитов [4]. Антиоксидантная активность силимарина проявляется уже в низких концентрациях, причем химические превращения высокообратимы. Это еще одна из причин низкой токсичности и малой вероятности передозировки силимарина [7].

Оригинальный силибинин способствует увеличению содержания восстановленного глутатиона в

печени и тем самым поддерживает ее дезинтоксикационную функцию [12]. Причем силибинин обладает дозозависимым эффектом. Флавоноиды – активные комплексообразователи. Они создают комплексные соединения и участвуют в выведении ионов тяжелых металлов, радионуклидов и металлов с переменной валентностью, активирующих перекисное окисление липидов [4, 7, 8]. Участвуя в комплексообразовании белков и ферментов, силибинин задействован в важных ферментативных реакциях, в т. ч. дыхательном и окислительном фосфорилировании. Дезинтоксикационные свойства силибинина объясняют также тем, что он вступает в конкурентные отношения с гепатотропными ядами за связь с рецепторами гепатоцитов [21].

Силибинин уменьшает выраженность жировой дистрофии печени. При гидразиновой интоксикации даже однократное введение силибинина крысам приводит к небольшому снижению содержания липидов в печени и крови [21].

Оригинальный силибинин способен снижать синтез ацетальдегида — промежуточного токсического продукта, который образуется при метаболизме этилового спирта. В результате гепатотоксическое влияние алкоголя существенно уменьшается [28]. Кроме того, метаболический эффект силибинина обусловлен активацией синтеза белка и регенерации гепатоцитов. Так, под влиянием оригинального силибинина увеличивается содержание ядерной и цитоплазматической РНК в гепатоцитах, причем стимулируется синтез рибосомальной РНК. В результате увеличивается количество рибосом и синтез белка гепатоцитами. По мере увеличения количества РНК, индуцированного силибинином, содержание белка в гепатоцитах возрастает на 10 % [6, 21]. Усиление синтеза белка реализуется в ускорении регенерации гепатоцитов. Причем силибинин не влияет на репликацию и транскрипцию в измененных клетках, что обеспечивает невозможность стимуляции силибинином опухолевого роста [21].

Лечение силибинином приводит к уменьшению продукции воспалительных медиаторов (липоксигеназ, лейкотриенов), активности клеток Купфера и клеток Ито, под действием которых повышается синтез коллагена. Этим объясняется торможение фиброобразования печени при приеме силибинина [4, 12].

Антифибротические свойства Легалона имеют особое значение. Легалон (стандартизированный силимарин) влияет на несколько значимых точек формирования фиброза печени (ФП) [26, 32, 46]. Этот эффект был доказан в ряде исследований. В экспериментальной модели ФП у крыс, индуцированного диметилнитрозамином, продемонстрировано, что стандартизированный силимарин существенно уменьшал и степень ФП, и содержание коллагена в ней [29]. В данном исследовании была использована высокодоказательная методология, а публикация по результатам исследования включает схему развития ФП с обозначением конкретных мест влияния силимарина.

Антифибротический эффект Легалона при хронических повреждениях печени включает два аспекта: предупреждение формирования и прогрессирования фиброза, воздействие на его обратное развитие.

Легалон обладает прямым антифибротическим (фибринолитическим) эффектом за счет индукции апоптоза миофибробластов в зонах повреждения и подавления активности ингибиторов тканевых металлопротеиназ [26].

В других исследованиях показано прямое ингибирование коллагеназы и эластазы в печени силимарином с уменьшением активности этих ферментов на 18–20 % [61].

Кроме антифибротической активности показана и способность Легалона модулировать состояние внутриклеточной серин/треониновой киназы, что сопровождается угнетением развития клеток гепатомы [36]. Силибинин регулирует функциональное состояние стенок капилляров, уменьшает их ломкость, улучшает микроциркуляцию во внутренних органах [28].

Эффекты силимарина чрезвычайно многогранны. Он снижает синтез холестерина в печени и его экскрецию с желчью, не влияя на пул желчных кислот [52, 33]. Опубликованы работы о противовоспалительном действии силимарина. Он не оказывает влияния на подвижность нестимулированных полиморфноядерных клеток, их фагоцитарную активность. В то же время при стимулировании этих лейкоцитов силимарин препятствует активации миелопероксидазы [44, 56]. Силимарин препятствует выбросу лейкотриенов [40].

Ю.Х. Мараховский (2011) [16] отмечает, что ключевой особенностью силимарина/силибинина является его способность блокировать 5-липоксигеназный путь. При этом оригинальный силибинин оказывает подавляющее действие на образование лейкотриенов В₄ [51]. Силимарин влияет на апоптоз, индукцию циклооксигеназы и активность орнитиндекарбоксилазы [16].

Оригинальный силибинин обладает антибактериальным и противовирусным действиями. Показано его антисептическое влияние в отношении грамположительных бактерий без гемолитической активности в отсутствие антимикробного действия в отношении грамотрицательных бактерий и грибов [16, 37]. Недавними исследованиями доказано ингибирование Легалоном репликации вируса гепатита С в культуре клеток [57]. Продемонстрировано также подавление силимаринем пролиферации Т-лимфоцитов и образования цитокинов *in vitro* при гепатите С [58].

Силимарин оказывает влияние и на эндокринные органы. Показано его протективное влияние на поджелудочную железу при экспериментальном сахарном диабете [48]. Отмечено, что силимарин снижает уровень гликемии натощак, содержание гликозилированного гемоглобина в крови при сахарном диабете 1 типа на фоне ЦП [16, 43].

При хроническом гепатите и ЦП силибинин способствует уменьшению выраженности клинических проявлений (боли и тяжести в правом подреберье, диспепсии) и активности (снижению трансаминаз); улучшению белковосинтетической и дезинтоксикационной функций печени (устранению диспротеинемии, нормализации показателей бромсульфалеиновой пробы); коррекции уровня сывороточных иммуноглобулинов [21]. Длительный прием стандартизированного силимарина (в течение 41 месяца) по 420 мг в сутки (140 мг 3 раза в день) увеличивал выживаемость больных ЦП до 58 ± 9 % (в группе контроля – 39 ± 9 %). Причем наилучший эффект получен при алкогольном ЦП [21]. Силибинин показан также при алкогольных стеатозе и гепатите. К концу трехмесячного лечения больных алкогольным стеатозом печени, несмотря на продолжающийся прием ими алкогольных напитков, под влиянием приема силибинина по 140 мг 3 раза в день снижалась активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в сыворотке крови, уменьшалось содержание холестерина и мочевой кислоты в крови, улучшались показатели бромфеноловой пробы. При биопсии печени отмечено значительное уменьшение содержания жира, иногда на 50–75 % [21].

Оригинальный силибинин (Легалон) высокоэффективен и при жировой дистрофии печени неалкогольной этиологии, возникающей в связи с воздействием гепатотоксичных лекарственных средств. При этом у больных с жировой дистрофией печени или лекарственным гепатитом, лечившихся силибинином, в течение 7 дней нормализуется активность глутаматпируваттрансаминазы, тогда как у получавших плацебо такой результат достигается на 23-й день. Глутаматоксалаттрансаминаза нормализуется на 10-й и 14-й дни соответственно [21]. Стандартизированный силимарин снижает уровень гликемии натощак, уменьшает содержание в крови гемоглобина А_{1с} (HbA_{1c}) и повышает уровень инсулина натощак у больных инсулинозависимым сахарным диабетом в сочетании с ЦП [44]. Препараты силибинина крайне редко вызывают диспепсию, сухость во рту, кожный зуд. Одним из оснований для назначения силибинина является токсическое поражение печени различной этиологии, в т. ч. при отравлении грибами, нарушениях алкогольного и лекарственного генеза, воздействии профессиональных вредностей. Препарат Легалон, содержащий оригинальный силибинин, имеет в этом отношении

значительную доказательную базу. Так, в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании показано достоверное снижение уровня трансаминаз крови и содержания проколлагена-III-пептида (П-III-П) в печени при алкогольном ЦП под влиянием силибинина в сравнении с плацебо (лечение продолжалось 6 месяцев) [42]. Выраженные антиоксидантные свойства силибинина, назначавшегося по 600 мг/сут в течение года, подтверждены достоверным снижением уровня малонового диальдегида в крови при сравнении с плацебо в открытом контролируемом исследовании больных с сочетанием сахарного диабета и алкогольного ЦП [43]. Длительный прием силибинина 420 мг/сут (4 года) достоверно увеличивал выживаемость больных при ЦП, что было продемонстрировано в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [49].

Значительная эффективность оригинального силибинина (Легалона) при лекарственных гепатитах, в т. ч. связанных с приемом психотропных препаратов, показана в открытом контролируемом исследовании [62], двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с параллельными группами [34].

Доказано антифибротическое действие силибинина. Так, S.C. Lieber и соавт. (2003) [59] показали, что под влиянием силимарина уменьшается содержание коллагена I в печени у бабуинов, получающих высокие дозы этанола. D. Schuppan и соавт. (1999) [54] обследовали 792 пациентов, страдавших хроническими заболеваниями печени, в т. ч. стеатозом, стеатогепатитом, ЦП. В качестве маркера фиброгенеза был выбран показатель П-III-П. Период наблюдения в среднем составил 107 дней. При исходно повышенном уровне П-III-П у 47 % пациентов со стеатозом печени, 41 % больных стеатогепатитом и у 26 % пациентов с ЦП через 3 месяца лечения препаратом, содержащим силибинин, содержание П-III-П снизилось до нормального уровня. Инъекционная форма силибинина (Легалон SIL) эффективна в качестве антидота при токсическом поражении печени грибом *Amanitaphalloides* (бледной поганкой).

В последние годы показана эффективность силибинина в лечении острых и хронических вирусных гепатитов. При гепатите С ежедневные инъекции препарата, содержащего силибинин, в течение 2 недель параллельно с противовирусной терапией пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином способствовали существенному снижению виремии [55]. Молекулярные механизмы этого эффекта продолжают изучать, но они соответствуют ранее полученным *invitro* данным о противовирусной активности силимарина [39].

Таким образом, позитивными эффектами и преимуществами силимарина являются:

- уникальная технология производства;
- доказанная терапевтическая эффективность;
- успешный опыт применения в 40 странах мира;
- высокая биодоступность;
- безопасность, минимальный риск побочных эффектов;

- антифибротическое действие;
- возможный противовирусный эффект.

Завершаем статью высказыванием выдающегося русского патолога А.И. Полунина: “Врач, узнав, как природа излечивает болезни, только помогает ей”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохіна Г.А. Застосування рослинних гепатопротекторів у профілактиці й лікуванні захворювань гепатобіліарної системи. Здоров'я України. 2007. С. 53.
2. Бабак О.Я. Хронические гепатиты. Киев, 1999. 208 с.
3. Биоантиоксиданты и проблемы их применения в клинической практике / Р.Р. Фархутдинов, Ш.З. Загидуллин, Н.Ф. Абдрашитова и др. // Здравоохр. Башкортостана 1996. № 1. С. 41–8.
4. Гарник Т. Гепатопротекторное действие фитосредств в комплексной терапии и реабилитации больных хроническим гепатитом // Ліки України 2002. № 11. С. 2–5.
5. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Гепатопротекторы. М., 2010. 112 с.
6. И.И. Дегтярева, И.Н. Скрипник, А.В. Невойт и др. Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени // Новые мед. технологии 2002. № 6. С. 18–23. 30 ФАРМАТЕКА № 2 — 2012 АКТУАЛЬНЫЕ ОБЗОРЫ
7. 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.
8. 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.
9. Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени: Современная классификация, диагностика и лечение. Донецк, 2002. 166 с.
10. Дадали В.А. Процессы перекисного окисления в организме и природные антиоксиданты / Введение в частную микронутриентологию. Под ред. Ю.П. Гичева, Э. Огановой. Новосибирск, 1999. С. 240–63.
11. Диагностика и лечение хронических гепатитов // Лікування та діагност. 1999. № 1. С. 9–13.
12. Дегтярьова І.І., Осьодло Г.В., Скрипник І.М. та ін. Застосування силімаріновмісних препаратів для лікування хронічних токсичних гепатитів і жирової дистрофії печінки // Здоров'я України 2001. № 10. С. 14.
13. Йорданов Д., Николов П., Бойчинов А. Физиотерапия. София, 1968. 323 с.
14. Катикова О.Ю., Костин Я.В., Тишки В.С. Гепатопротекторное действие препаратов растительного происхождения // Эксперим. и клин. фармакол. 2002. № 1. С. 41–3.
15. Гаммерман А.Ф., Кадаев Г.Н., Шупинская М.Д., Яценко-Хмелевский А.А. Лекарственные растения. М., 1975. 389 с.
16. Мараховский Ю.Х. Легалон. Минск, 2011. 54 с.
17. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: пособие для врачей. М., 2011. 28 с.

18. Препарати з гепатопротекторною дією, дозволені для застосування в Україні // Лікування та діагност. 1999. № 1. С. 14–15.
19. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Богомолов П.О. и др. Рациональная фармакотерапия в гепатологии : рук-во для практикующих врачей / Под общ.ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова. М., 2009. 296 с.
20. Рыжикова М.А., Фархутдинов Р.Р, Загидуллин Ш.З. Влияние лекарственных растений на процессы свободнорадикального окисления в модельных системах // Здравоохран. Башкортостана 1998. № 5–6. С. 38–41.
21. Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. Тернополь, 1995. 272 с.
22. Сравнительная характеристика современных гепатопротекторов // Доктор 2001. № 2. С. 43–7.
23. Сучасна фармакотерапія захворювань жовчного міхура та жовчовивідних шляхів : [Метод. рекомендації] / МОЗ України, Укр. центр наук.-метод. інформ. та патент.-ліценз. роботи ; Авт. : О.Я. Бабак, І.Е. Кушнір. Харків, 2000. 32 с.
24. Сучасна фармакотерапія хронічних гепатитів : [Метод. рекомендації] / МОЗ України, Укр. центр наук.-метод. інформ. та патент.-ліценз. роботи ; Авт. : О.Я. Бабак та ін. Харків, 1997. 16 с.
25. Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А. Хеми-люминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине. Уфа, 1995. 87 с.
26. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. и др. Фиброз печени: механизмы развития и вопросы терапии // Фарматека 2011. № 12. С. 16–22.
27. Харченко Н.В. Порівняльна характеристика сучасних гепатопротекторів // Вісн. фармакології та фармації 2001. № 3–4. С. 18–25.
28. Чекман И.С., Липкан Г.Н. Растительные лекарственные средства. Киев., 1993. 384 с.
29. Lin YL, Hsu YC, Chiu YT, Huang YT. Antifibrotic effects of a herbal combination regimen on hepatic fibrotic rats. *Phytother Res* 2008;22(1):69–76.
30. Ball S, Weindruch SR, Walford RI. Antioxidants and immune response. *Free Radic Aging Degenerat Dis* 1986;5:427–56.
31. Gaedeke J, Fels LM, Bokemeyer C, et al. Cisplatin nephrotoxicity and protection by silibinin. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(1):55–62.
32. Cohen-Naftaly M, Friedman SL. Current status of novel antifibrotic therapies in patients with chronic liver disease. *Ther Adv Gastroenterol.* 2011;4(6):391–417.
33. Nassuato G, Iemmolo RM, Strazzabosco M, et al. Effect of silibinin on biliary lipid composition. Experimental and clinical study. *J Hepatol* 1991;12(3):290–5.

34. Palasciano G, Portincasa P, Palmieri V, et al. The effect of silymarin on plasma levels of malondialdehyde in patients receiving long-term treatment with psychotropic drugs. *Curr Ther Res* 1994;55(5):537–45.
35. Ferenci P. Hepatitis: Treatment of chronic hepatitis C – how much interferon is enough? *Nature reviews. GastroenterolHepatol* 2010; 7(4):191–3.
36. Garcia-Maceira P, Mateo J. Silibinin inhibits hypoxia-inducible factor-1alpha and mTOR/ p70S6K/4E-BP1 signalling pathway in human cervical and hepatoma cancer cells: implications for anticancer therapy. *Oncogene* 2009;28(3):313–24.
37. Lee DG, Kim HK, Park Y, et al. Gram-positive bacteria specific properties of silybin derived from *Silybummarianum*. *Arch Pharmacol Res* 2003;26(8):597–600.
38. Grungreiff K, Albrecht M, Stregen-Hesse A. Nutzen der medikamentösen Lebertherapie in der hausärztlichen Praxis. *Medwelt* 1995;46: 222–7.
39. Polyak SJ, Morishima C, Shuhart MC, et al. Inhibition of T-cell inflammatory cytokines, hepatocyte NF-kappaB signaling, and HCV infection by standardized Silymarin. *Gastroenterology* 2007;132(5):1925–36.
40. Leng-Peschlow E. *Plantago ovata* seeds as dietary fibre supplement: physiological and metabolic effects in rats. *Br J Nutr* 1991;66(2):331–49.
41. Carini F, Bartolucci E, Cristallini E, et al. L'impiego della silymarina nel trattamento della steatosi epatica alcolica. *ClinTer* 1985;114:307–14.
42. Feher J, Deak G, Muzes G, et al. Liver-protective action of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases. *Orv Hetil* 1989;130:2723–27.
43. Velussi M, Cernigoi AM, De Monte A, et al. Long-term (12 months) treatment with an antioxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. *J Hepatol* 1997;26(4):871–9.
44. Minonzio F, Venegoni E, Ongari AM, et al. Modulation of human polymorphonuclear leukocyte function by the flavonoid silybin. *Int J Tissue React* 1988;10(4):223–31.
45. Pawlotsky JM. More sensitive hepatitis C virus RNA detection: what for? *J Hepatol* 2010;52(6):783–85.
46. Poelstra K, Schuppan D. Targeted therapy of liver fibrosis/cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2011;55:726–28.
47. Preisig R. Supplements to the editorial “Liver protection therapy” .*SchweizRundsch Med Prax* 1970;59:1559–60.
48. Soto CP, Perez BL, Favari LP, Reyes JL. Prevention of alloxan-induced diabetes mellitus in the rat by silymarin. *Comparative biochemistry and physiology. Part C. PharmacolToxicolEndocrinol* 1998;119(2):125–29.
49. Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1989;9(1):105–13.

50. 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* 2010;16(5):391–400.
51. Ross SM. Milk thistle (*Silybummarianum*): an ancient botanical medicine for modern times. *Holist NursPract* 2008;22(5):299–300.
52. Schriewer H, Rauhen HM. The effect of silybindihemisuccinate on cholesterol biosynthesis in rat liver homogenates. *Arzneimittelforschung* 1977;27(9):1691–94.
53. Schultz HK. A new test for HMO solvency. *HMO* 1995;36(5): 61–4.
54. Schuppan D, Jax C, Hahn EG. Serum markers of liver fibrosis. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124(41):1213–18.
55. Ferenci P, Scherzer TM, Kerschner H, et al. Silibinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2008;135(5):1561–67.
56. Kalmar L, Kadar J, Somogyi A, et al. Silibinin (Legalon-70) enhances the motility of human neutrophils immobilized by formyl-tripeptide, calcium ionophore, lymphokine and by normal human serum. *Agents Actions* 1990;29(3– 4):239–46.
57. Ahmed-Belkacem A, Ahnou N, Barbotte L, et al. Silibinin and related compounds are direct inhibitors of hepatitis C virus RNA dependent RNA polymerase. *Gastroenterology* 2010;138(3):1112–22.
58. Morishima C, Shuhart MC, Wang CC, et al. Silymarin inhibits in vitro T-cell proliferation and cytokine production in hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010;138(2):671–81.
59. Lieber CS, Leo MA, Cao Q, et al. Silymarin retards the progression of alcohol-induced hepatic fibrosis in baboons. *J ClinGastroenterol* 2003;37:336–39.
60. Sonnenbichler J, Scalera F, Sonnenbichler I, Weyhenmeyer R. Stimulatory effects of silibinin and silicristin from the milk thistle *Silybummarianum* on kidney cells. *J PharmacolExpTher* 1999;290(3):1375–83.
61. Tamsyn SA. Anti-collagenase, anti-elastase and anti-oxidant activities of extracts from 21 plants. *Complement Alternat Med* 2009;9:27.
62. 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.