

ГЕПАТОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА СИЛИМАРИНА

Матвеев А. В.¹, Коняева Е. И.¹, Курченко В. П.², Щекатихина А. С.²

¹ Крымский государственный медицинский университет имени С. И. Георгиевского, Украина

² Лаборатория прикладных проблем биохимии Белорусского государственного университета, Минск

*Матвеев Александр Васильевич
95006, Украина, АР Крым, Симферополь, бул. Ленина, 5/7
E-mail: avmcsmu@gmail.com
Тел.: +380509142938*

РЕЗЮМЕ

В настоящее время в отечественной и зарубежной гепатологии сложился различный подход к препаратам, обладающим активностью в отношении ткани печени, в частности к силимарину, что приводит к возникновению ряда трудностей при назначении этих средств врачами. В связи с этим возникает необходимость более детально обсудить классификационные и терминологические вопросы и изучить имеющиеся к настоящему времени сведения о составе, фармакокинетике, механизмах действия одного из препаратов данной группы — силимарина, а также его эффективности при распространенных заболеваниях печени. Проведен поиск в медицинских базах данных и анализ представленных в них статей, посвященных силимарину. Приведенные результаты клинических исследований и систематических обзоров использования силимарина при острых и хронических поражениях печени токсической и инфекционной патологии свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности данного препарата при отравлении аманиотином, лекарственными средствами, вирусных гепатитах, неалкогольном стеатогепатозе. Эффективность силимарина у пациентов в первичным билиарным циррозом, гепатоцеллюлярной карциноме остается сомнительной. **Ключевые слова:** силимарин; силибинин; гепатит; токсическое поражение печени; цирроз; доказательная медицина.

SUMMARY

Different approaches to liver-specific medicines, particularly silymarin, which exist in russian and foreign hepatology leads to formation of some difficulties in their medical usage. There is a necessity to discuss classification and terminology aspects and to study study present evidence about silymarin medicines content, pharmacokinetic and mechanisms of action, clinical efficacy and safety in patients with hepatic disorders. We had performed search in medical databases and analysed articles about silymarin. The results of clinical trials and systematic reviews of silymarin use show high efficacy of the drug in patients with amanitine, drugs, and other toxic injuries of liver, viral hepatitis, NASH. In patients with carcinoma and primarily biliary cirrhosis efficacy of silymarin is ambiguous.

Keywords: silymarin; silibinin; hepatitis; toxin; cirrhosis; evidence-based medicine.

ВВЕДЕНИЕ

Современное состояние проблемы использования лекарственных средств, обладающих гепатопротекторной активностью, требует взвешенного подхода. Это связано как с увеличением количества пациентов, страдающих заболеваниями печени различной этиологии, так и с требованиями, предъявляемыми современной концепцией доказательной медицины. Целью данного обзора (литературы) явилось анализ

и изучение современных данных, имеющихся в литературе, посвященных свойствам и проявляемым активностям силимарина — лекарственной субстанции, на основе которой производят широкий ассортимент лекарственных средств, традиционно относимых (в нашей стране) к гепатопротекторам.

Отечественные врачи определяют гепатопротекторы как фармакотерапевтическую группу

разнородных лекарственных средств, которые препятствуют разрушению клеточных мембран и стимулируют регенерацию гепатоцитов (В. Т. Ивашкин, 2001). Данные препараты, по сложившемуся мнению, «...должны каким-то универсальным образом защищать гепатоцит при самых различных видах повреждений» (А. О. Буеверов, 2001). За рубежом «гепатопротекторы» в отдельную группу не выделяют, и в некоторых странах вещества с подобными свойствами определяются как пищевые (биологические) добавки (K. D. Flora, 1998).

Несмотря на разнородность классификаций и отсутствие общего мнения в отношении понятия «гепатопротекторы» на данный момент, требования к «идеальному гепатопротектору» были сформулированы еще в 1970-х годах R. Preisig: «высокая абсорбция, эффект «первого прохождения» через печень, способность предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений или связывать их, способность оказывать противовоспалительный эффект, антифибротические свойства, стимуляция регенерации печени, естественный метаболизм при патологии печени, экстенсивная энтерогепатическая циркуляция, отсутствие токсичности».

В своей книге «Гепатология» профессор Эрвин Кунтц подвергает критике сам термин «гепатопротекция». Он пишет, что «протекция» как таковая подразумевает профилактику заболевания, но не полноценную терапию, которая как раз и имеет место при назначении препаратов данной группы. «Истинными гепатопротекторами» по Кунтцу можно назвать вакцины против гепатитов, например А и В. Те же лекарственные средства, которые назначаются перед, во время или после возникновения повреждения печени, должны относиться к терапевтическим средствам (Кунтц). Отметим, что точка зрения авторов данного обзора полностью совпадает с мнением профессора Кунтца, поэтому в тексте мы попытались избежать устоявшегося в отечественной медицине термина «гепатопротекторы» и использовали более соответствующий, по нашему мнению, термин «гепатотропные средства». Вопрос использования правильной терминологии является достаточно важным, так как его решение позволит преодолеть ряд сложившихся в отношении этой группы лекарств мифов, отграничить средства со специфической активностью и высокой эффективностью от неспецифических, эффективность которых низка или сомнительна.

Указанное различие в подходах нашло свое отражение и в анатомо-терапевтической классификации ВОЗ, разрабатываемой с 1969 года. Согласно ей гепатопротекторы можно отнести к средствам, влияющим на печень, липотропным препаратам (A05B) (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Наряду с силимарином в эту группу входят аргинина глутамат, цитиолон, эпомедиол, орнитина оксоглутрат, глицирризиновая кислота. Другие хорошо известные отечественным врачам средства с гепатотропной

активностью можно найти в других (порой совершенно неожиданных) группах АТС классификации.

Как уже было указано выше, изучение эффективности любого лекарственного средства, обладающего определенной тропностью к ткани печени, осложняется в связи с отсутствием четко определенных и международно признанных фармакологических характеристик данной группы ЛС. Еще одной немаловажной трудностью, с которой сталкивается каждый исследователь эффективности и безопасности лекарственных средств естественного происхождения, является несоответствие многих работ, публикуемых даже в авторитетных журналах, требованиям ВОЗ, которые были сформулированы в 2000 году в виде методологического руководства по изучению традиционных (у нас — нетрадиционных) лекарственных средств (General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicines), и требованиям современной медицины, основанной на доказательствах.

В данной публикации мы анализируем имеющуюся информацию об эффективности наиболее часто используемого врачами гепатотропного средства — силимарина, акцентируя внимание на данные, полученные в ходе качественных клинических испытаний, систематических обзоров и исследований последних лет, так как, несмотря на опыт многолетнего использования, границы его применения, как и многих других средств этой группы, до сих пор не очерчены (И. Г. Никитин, 2007).

В проведенном в 1996 году K. Flora и соавт. опросе пациентов гепатологической клиники Орегонского университета выяснилось, что 31% пациентов использовал «нетрадиционные» ОТС (over-the-counter, безрецептурные) препараты, среди которых наиболее популярным оказался силимарин, при этом половина опрошенных указывала на высокую эффективность такого лечения. Объективные методы исследования эффективности подобной терапии, к сожалению, в данной работе не использовались (K. D. Flora, 1996).

Популярность силимарина у больных с поражениями печени различной этиологии подчеркивается в исследовании D. B. Strader (2002), в котором исследовалась фармакотерапия заболеваний печени у 989 пациентов 6 американских клиник. В данной работе 12% пациентов принимали силимарин, что превысило количество больных, принимающих любое другое средство растительного происхождения (препараты чеснока, женьшеня, алоэ и др.).

Силимарин — это комплексный препарат, который содержит смесь алкалоидов (алкалоиды не являются флавоноидами, это отдельный класс соединений!), биофлавоноидов из семян расторопши

пятнистой (*Silybum marianum* L. Gaertn.), известной также как молочный чертополох, марьин татарник, колючник, татарник серебристый. Расторопша относится к семейству сложноцветных *Asteraceae* (*Compositae*) и от других видов чертополоха отличается большим размером и выраженными белыми жилками (пятнами) на листьях (Greive, 1981).

Первые упоминания о лекарственном применении этого растения относятся к трудам древнегреческого врача Теофраста. Рекомендации по применению расторопши можно найти в книгах средневековых ученых Брюнфельса, Матиолуса, Бока и др. (Greive, 1981; Foster, 1991; Harnisch G., 1983). В Европе XVIII–XIX веков спиртовой (этаноловый) экстракт семян этого растения, известный как микстура Радмахера, становится очень популярным средством лечения расстройств печени и селезенки (Madaus, 1938). 1949 год принято считать «годом рождения» силимарина как официального лекарственного средства. Толчком к этому событию послужили исследования Ф. Майера и соавт. и О. Эйхлера и соавт., проведенные немецкой фирмой *Madaus* (Кунтц, 1998).

Основным действующим началом экстракта расторопши является силимарин — смесь флаволигнанов (флаваноилов): силибинина (А и В), силикристина, силидианина, изосилибинина (А и В), изосиликристина и флавоноида — таксифолина (D. Y. Lee, 2003; M. Usman, 2009). Наиболее активным компонентом силимарина, обуславливающим его терапевтическую активность, является силибинин. Роль остальных компонентов экстракта остается до конца неизученной (А. С. Щекагихина, 2009).

Фармакокинетические исследования силибинина как основного компонента «эталонного» силимарина, а таковым является «Легалон» (*Rottapahrm/Madaus*), показали, что у испытуемых, пиковая концентрация этого вещества в плазме достигается в течение 2 часов после применения. Период полувыведения препарата составляет 6 часов (K. D. Flora, 1998). От 3 до 8%, а по другим данным, 1–5% силимарина выводится с мочой в неизменном виде, а 20–40% — в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой и сульфатами, которые поступают в желчь (R. Schandalik, 1992; K. Wellington, 2001). Уровень этих конъюгатов в желчи достигает максимума в течение 2–9 часов, а полная их экскреция протекает за 24 часа (K. D. Flora, 1998). В работах Hobbs (1992), G. Vogel (1981), F. Fraschini (2002) подтверждается наличие энтерогепатической циркуляции силимарина. Силимарин плохо растворяется в воде, поэтому обычно используется в виде капсул или таблеток. Существует парентеральная форма, содержащая исключительно силибинин — «Легалон SIL» (силибинина дигидросукцинат динатриевой соли) (S. C. Pradhan, 2006).

Важным свойством флаволигнанов, входящих в силимарин, является их способность индуцировать ферменты II фазы детоксикации. Это приводит к ускорению процесса конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой. А также силимарин способен угнетать продукцию гамма-глюкуронидазы

патогенными кишечными бактериями. Билирубин и некоторые токсины, связанные с глюкуроновой кислотой, быстрее выводятся желчью, что может обуславливать эффективность силимарина при желтухе (S. Luper, 1998; S. C. Pradhan, 2006).

Механизм действия силимарина изучен недостаточно. Известно, что силибинин обладает антиоксидантными свойствами, которые были продемонстрированы как *in vitro*, так и *in vivo* с использованием различных экспериментальных методик (Mira, 1994; Bosisio, 1992; Carini, 1992, E. Koksal, 2009). Подобная активность позволяет предотвращать разрушение клеточных мембран свободными радикалами и липооксигеназой. Стимулируя активность РНК-полимеразы, силибинин улучшает синтез белка в гепатоцитах (Takahara, 1986). Также известно, что силибинин обладает способностью селективно угнетать продукцию провоспалительных лейкотриенов (В4) купфферовскими клетками (S. J. Hashemi, 2009). Силибинин обладает хелатными свойствами по отношению к ионам железа и способен уменьшать выраженность окисления, вызванного перегрузкой клетки железом (Pietrangelo, 1995), обладает антиканцерогенными свойствами (Agrawal, 1994), вызывает апоптоз активированных клеток Ито, ответственных за развитие фиброза (J. H. Tsai, 2008), стабилизирует мембрану тучных клеток (Lecomte, 1975) и способен влиять на метаболизм кальция (K. D. Flora, 1998). В табл. 1 представлено соответствие силимарина требованиям, сформулированным R. Preisig.

Наиболее значимым открытием 2010 года, которое непосредственно связано с изучением механизма действия силимарина, является обнаружение противовирусной активности его составляющих, а именно силибинина А и В, изосилибининов А и В. В дополнение к высказанной в 2007 году гипотезе цитокин-опосредованного влияния силимарина на производство интерферона и факторов транскрипции (Polyak, 2007), которая получила свое подтверждение в экспериментальных работах, было обнаружено прямое ингибирующее влияние силибининов на РНК-зависимую РНК полимеразу вируса гепатита С, которое не уступало таковой препарата сравнения — бензимидазола. При анализе максимально эффективных концентраций, влияющих на репликацию вируса гепатита С (генотип 1В), силибининов даже превосходили бензимидазол. В исследовании подчеркивается, что концентрации активных веществ, которые создаются при использовании парентерального препарата (в данной работе — «Легалон-SIL»), достаточно для реализации описанных эффектов (A. Ahmed-Belkacem, 2010; Pawlotsky, 2010).

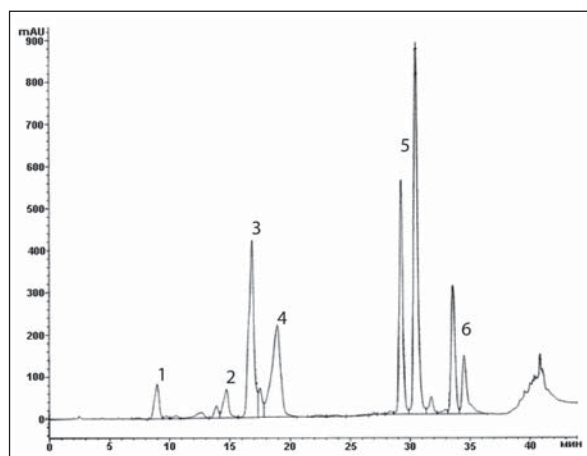
Таким образом, как уже отмечалось выше, именно силибинин является главным «эффектообразующим» компонентом силимарина, а указанная выше проблема противоречивости результатов исследования силимарина может быть объяснена различным содержанием конкретного биофлавоноида — силибинина. Поэтому крайне важно при выборе сырья для производства лекарственной

Таблица 1

СООТВЕТСТВИЕ СИЛИМАРИНА ТРЕБОВАНИЯМ, СФОРМУЛИРОВАННЫМ R. PREISIG		
Свойство «идеального» лекарства по R. Preisig	Силимарин	Ссылка
высокая абсорбция	85% *	Flora, 1998; Pradhan, 2006
способность предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений или связывать их	Да	Pietrangelo, 1995; Mira, 1994; Bosisio, 1992; Koksal E., 2009
способность оказывать противовоспалительный эффект	Да	Lecomte, 1975; Hashemi S. J., 2009
антифибротические свойства	Да	Ferenci, 1989; Tsai J. H., 2008
стимуляция регенерации печени	Да	Takahara, 1986
естественный метаболизм при патологии печени	Да	Schandalik R., 1992; Wellington K., 2001
экстенсивная энтерогепатическая циркуляция	Да	Hobbs, 1992; Vogel G., 1981; Fraschini F., 2002
отсутствие токсичности	Да	Rambaldi, 2005; O'Shea, 2010

Примечание: * — биодоступность силибинина варьирует от 10% (отвары, чай) до 85% («Легалон»).

субстанции силимарин учитывать не только общее содержание в сырье флаволигнанов, но и определять количественное содержание силибинина. Наиболее надежным методом анализа субстанций и лекарственных форм, содержащих силимарин, является высокоэффективная жидкостная хроматография



Профиль элюции ВЭЖХ силимарина из лекарственного препарата «Легалон»: 1 — таксифолин, 2 — изосиликристин, 3 — силикристин, 4 — силидианин, 5 — силибинин А и В, 6 — изосилибинин А и В

(ВЭЖХ). Для выявления основных веществ флаволигнановой природы, входящих в препарат «Легалон», была использована обращено-фазовая ВЭЖХ (см. рис.).

С использованием ВЭЖХ проведены исследования состава изомеров флаволигнанов в лекарственных препаратах, находящихся в свободной продаже в странах СНГ. На основании ВЭЖХ были получены данные о количественном содержании отдельных основных изомеров флаволигнанов. Результаты количественной оценки содержания отдельных флаволигнанов в лекарственных препаратах приведены в табл. 2.

На основании данных из табл. 2 можно сделать выводы, что количественный состав флаволигнанов в исследованных лекарственных средствах существенно различается. Доминирующим компонентом всех исследованных препаратов является силибинин. Максимальное его количество содержится в препарате Легалон®, а «Силибор» содержит меньше всего изоформ силибинина. Необходимо отметить, что в препаратах с большим содержанием силикристина наблюдается низкое содержание силибинина. Обнаруженные различия компонентного состава

Таблица 2

СРАВНЕНИЕ ПИКОВ ВЭЖХ ПРОФИЛЕЙ СИЛИМАРИНА ПРЕПАРАТОВ (ПЛОЩАДЬ ПИКОВ)				
Лекарственное средство	Таксифолин	Силикристин, изосиликристин	Силидианин	Силибинин А и В, изосилибинин А и В
1. Легалон	2187	12692	11334	31337
2. Карсил	572	2771	1669	5543
3. Силимарол	1279	6112	3778	11157

флаволигнанов в лекарственных препаратах, объясняются тем, что некоторые производители используют нестандартизированное по составу флаволигнанов растительное сырье при производстве силимарина. Это может стать причиной разной биоэквивалентности производимых лекарственных средств, что может повлечь за собой различия в терапевтическом эффекте, это подтверждается рядом исследований (Е. А. Батаков, 2001; А. А. Лебедев, 2001).

В настоящее время в США и Европе контроль содержания силимарина в лекарственных препаратах

проводят методом ВЭЖХ, который регламентирован Европейской Фармакопеей. Устаревшие методики определения концентрации активного компонента, все еще используемые производителями Восточной Европы, СНГ, стран Азии, часто приводят к завышенной оценке содержания флаволигнанов в лекарственных препаратах, причем разница может составлять от 1,5 до 2 раз. Например, драже генерического силимарина, производимого в Восточной Европе, содержащее 35 мг силимарина, определяемого устаревшей методикой,

Таблица 3

СОСТАВ ПРЕПАРАТОВ СИЛИМАРИНА, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ НА РЫНКЕ РФ И УКРАИНЫ (ПО ДАННЫМ РЛС (HTTP://WWW.RLSNET.RU/) И КОМПЕНДИУМ 2008)					
Препарат	Производитель, страна	Форма выпуска	Состав	Регистрация	Примечание
Легалон	«Ротта-фарм/Мадаус», Германия	Капсулы 70 и 140 мг	Силимарин 70 и 140 мг	Россия Украина	Соответствует 54,1 и 108,2 мг силибинина (монография «Легалон»)
Легалон SIL		Порошок для приготовления раствора 350 мг	Эквивалент 350 мг силибинина	Украина	Соответствует 350 мг силибинина
Карсил	«Софарма», Болгария	Драже 35 мг Таблетки 22,5 мг	Силимарин 35 и 22,5 мг	Россия Украина	Нет данных по содержанию силибинина
Дарсил	«Дарница», Украина	Таблетки 35 мг	Силимарин 0,035. Содержание суммы флаволигнанов 65%	Украина	Нет данных по содержанию силибинина
Гепарсил	«Стирол-биофарм» ООО, Украина	Капсулы 70 мг	1 капсула содержит 0,07 силимарина (в пересчете на сухое вещество и содержание флаволигнанов 70%)	Украина	Нет данных по содержанию силибинина
Силибор	ООО «Здоровье», Украина	Таблетки 35 мг Капсулы 70 мг Капсулы 140 мг	Силимарин (флаваноиды плодов расторопши пятнистой) 35, 70 и 140 мг	Россия Украина	Нет данных по содержанию силибинина
Гепабене	«Ратиофарм», Германия	Капсулы	Среди других компонентов — силимарин 22,5 мг	Россия Украина	нет данных по содержанию силибинина
Силимарол	«Гербапол», Польша	Драже 70 мг	Препарат состоит из экстракта семян расторопши пятнистой, который содержит 70 мг флавоногликанов в пересчете на силибинин	Украина	Нет данных по содержанию силибинина
Силимарина СЕДИКО	SEDICO, Египет	Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь в пакетиках	Силимарин (в пересчете на силибинин) 140 мг	Россия	Нет данных по содержанию силибинина
Росилимарин	S. C. Fabiol S. A., Румыния	Табл. 35 мг	Силимарин 35 мг	Россия	нет данных по содержанию силибинина
Силегон	«Biogal», Венгрия	Драже 70 мг	В 1 драже 70 мг силимарина и не менее 30 мг силибинина	Россия	
Сибектан	«Фармцентр ВИЛАР», Россия	Табл. 100 мг	Среди других компонентов — силимарин 0,03 г	Россия	Нет данных по содержанию силибинина
Силимар	«Фармцентр ВИЛАР», Россия	Табл. 0,1 г	В 1 таблетке силимара экстракт сухой (расторопши экстракт сухой) — 100 мг	Россия	Нет данных по содержанию силибинина

соответствует таблетке 22,5 мг силимарина, определяемого с помощью ВЭЖХ (Аптека 2010).

В состав «Легалона» — «эталонного» гепатотропного препарата расторопши пятнистой — входит более 60% силибинина. К сожалению, «Легалон» является единственным препаратом на рынке, состав которого хорошо изучен и не представляет «коммерческой тайны» для потребителей — врача и пациента. В табл. 3 отображены имеющиеся в настоящий момент сведения о составе зарегистрированных в Российской Федерации и на Украине препаратах силимарина.

Кроме того, следует учитывать способы, используемые производителями, для определения показателей биодоступности силибинина и методики определения силибинина в лекарственном препарате. Интерес представляет только запатентованный фирмой *Rottapharm/Madaus* метод совместной преципитации, при котором биодоступность силимарина определяется до 85% (K. D. Flora, 1998).

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А. О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени // *Болезни органов пищеварения*. — 2001. — № 1. — С. 16–18.
2. Буторова Л. И., Цибизова Т. А., Калинин А. В. Возможности использования Легалона® при неалкогольной жировой болезни печени // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2010. — № 3. — С. 85–91.
3. Компендиум: Справочник лекарственных средств: В 2 т./Под ред. В. Н. Коваленко и А. П. Викторова. — К.: Морион, 2008. — 2270 с.
4. Никитин И. Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности // *Фарматека*. — 2007. — № 13. — С. 14–18.
5. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук. для практикующих врачей/В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина и др./Под общ. ред. В. Т. Ивашкина. — М.: Литтерра, 2003. — 1046 с.
6. Ткач С. М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины // *Здоровье Украины*. — 2009. — № 6. — С. 7–10.
7. Щекатикина А. С. Гепатопротекторные свойства флаволигнанов // *Труды Белорусского госуниверситета*. — 2009. — Т. 4, № 1. — С. 27–48.
8. Angulo P., Patel T., Jorgensen R. A. et al. Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid // *Hepatology*. — 2000. — Vol. 32. — P. 897–900.
9. Boari C., Baldi E., Rizzoli O. et al. Silymarin in the protection against exogenous noxae // *Drug. Exp. Clin. Res.* — 1981. — Vol. 7. — P. 115–120.
10. Bosio E., Benelli C., Pirola O. Effect of the flavanolignans of *Silybum marianum* L. on lipid peroxidation in rat liver microsomes and freshly isolated hepatocytes // *Pharmacol. Res.* — 1992. — Vol. 25. — P. 147–154.
11. Buzzelli G., Moscarella S., Barbagli S. et al. Therapeutic effect of silybin in patients with chronic hepatitis C non-responders (NTs) to interferon (IFN) treatment // *J. Hepatol.* — 1994. — Vol. 21, Suppl. 1. — S. 100.
12. Ferenci P., Dragosics B., Dittrich H. et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver // *J. Hepatol.* — 1989. — Vol. 9. — P. 105–113.
13. Ferenci P., Scherzer T.-M., Kerschner H. et al. Silybinin is a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis c not responding to pegylated interferon/ribavirin therapy // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 135. — P. 1561–1567.
14. 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.

ВЫВОДЫ

Эффективность и безопасность применения силимарина в значительной степени зависит от соотношения флаволигнанов, входящих в лекарственные препараты. Показанные отличия в их составе приводят к различной биоэквивалентности и фармакинетике, которые определяют клинические эффекты при лечении гепатопатий различной этиологии. Это является причиной расхождения выводов авторитетных клиницистов об эффективности использования силимарина при лечении распространенных заболеваний печени, из которых особую опасность представляют такие острые поражения печени, как отравление гепатотоксичными веществами: аминитин, фаллоидин, лекарственные препараты; острые и хронические вирусные гепатиты; алкогольная болезнь печени.

15. Flora K. D., Rosen H. R., Benner K. G. The use of naturopathic remedies for chronic liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91. — P. 2654–2655.
16. Fraschini F., Demartini G., Esposti D. Pharmacology of Silymarin // *Clin. Drug. Invest.* — 2002. — Vol. 22, № 1. — P. 51–65.
17. Freedman N. D., Curto T. M., Morishima C. et al. and the HALT-C Trial Group Silymarin use and liver disease progression in the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment against Cirrhosis trial // *Alim. Pharmacol. and Ther. (Epub before print)*. doi: 10.1111/j. 1365–2036.2010.04503.x
18. Lee D. Y., Liu Y. Molecular structure and stereochemistry of silybin A, silybin B, isosilybin A, and isosilybin B, isolated from *Silybum marianum* (milk thistle) // *J. Nat. Prod et al.* 2003. — Vol. 66. — P. 1171–1174.
19. Madaus G. *Lehrbuch der biologischen Heilmittel*. Vol. I. Georg Thieme. — Leipzig: Verlag, 1938. — S. 830–836.
20. Mayer K. E., Myers R. P. Lee S. S. Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review // *J. Viral Hepatitis*. — 2005. — Vol. 12. — P. 559–567.
21. Pawlotsky J. M. HCV inhibition by silybinin, the main component of silymarin, and related flavonoids: insights into its molecular mechanisms // *Materials of the 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver «New perspective in the clinical use of silymarin/silibinin»* — April 15, 2010. — Vienna, Austria. — P. 9–10.
22. Polyak S. J. et al. Inhibition of T-cell inflammatory cytokines, hepatocyte NF-κB signaling, and HCV infection by standardized silymarin // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 132. — P. 1925–1936.
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. Takahara E., Ohta S., Hirobe M. Stimulatory effects of Silybinin on the DNA synthesis in partially hepatectomized rat livers: Non-response in hepatoma and other malignant cell lines // *Biochem. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 35. — P. 538–541.
25. Vogel G. A peculiarity among flavenoids — Silymarin, a compound active on the liver // *Proceed. of the Int. Bioflavonoid Sympos., FRG.* — Munich, 1981. — P. 472.
26. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
27. <http://www.ClinicalTrials.gov/>
28. <http://www.rlsnet.ru/>