



# Силимарин и печень: в фокусе неалкогольная жировая болезнь печени

Е.В. Винницкая, Т.Ю. Хайменова, Ю.Г. Сандлер, Д.С. Бордин

Адрес для переписки: Елена Владимировна Винницкая, evinn@mail.ru

*Расторопша пятнистая, или молочный чертополох (*Silybum marianum*), более двух тысячелетий применяется с лечебной целью. Плоды расторопши содержат силимарин (смесь флавоноидов силибинина, силидианина, силихристина). Основным флавоноидом, обладающим лечебными свойствами, является силибинин. В статье рассматриваются вопросы фармакокинетики и биодоступности силибинина, патогенетические механизмы его действия при заболеваниях печени (антиоксидантные, противовоспалительные, иммуномодулирующие, антифибротические), а также клинические перспективы применения при неалкогольной болезни печени. На основе анализа данных литературы сделан вывод о перспективности применения препаратов на основе силибинина и необходимости хорошо спланированных рандомизированных клинических испытаний, создания полной доказательной базы эффективности.*

**Ключевые слова:** силимарин, силибин, Легалон, болезни печени, оксидативный стресс, фиброз

## Введение

Силимарин – это экстракт расторопши, растения, которое принадлежит к семейству сложноцветных *Asteraceae* и отличается от других видов чертополоха наличием белых пятен (прожилок) на крупных темно-зеленых листьях. В научных трактатах средневековья авторы образно сравнивали их с молоком деви Марии, отсюда и латинское название расторопши *Silybum marianum*. Существует множество синонимов расторопши: молочный чертополох (*Silybum marianum*), марьин татарник, та-

тарник серебристый, колючник, остро-пёстро.

Еще древние римляне располагали знаниями о свойствах расторопши и применяли ее для лечения заболеваний печени. Одним из первых упоминает об этом древнеримский писатель Плиний Старший (23–79 н.э.), автор «Естественной истории» – крупнейшего и всеобъемлющего сочинения, который писал, что сок этого растения, смешанный с медом, обладает желчегонным свойством. Исторические документы хранят сведения об использовании отвара плодов

расторопши древними греками. В I веке н.э. греческий эскулап и ботаник Педаний Диоскорид в своем трактате «*De materia medica*» отмечал пользу расторопши при многих заболеваниях, в том числе при укусах ядовитых змей. Расторопшу до наших дней широко используют в восточной медицине и гомеопатии [1–3].

В качестве официального лекарственного средства силимарин был разработан в Европе учеными Ф. Майером и О. Эйхлером. 1949 г. принято считать годом рождения силимарина в качестве лекарственного препарата с торговым названием Легалон [4].

## Фармакокинетика, биодоступность, биотрансформация силимарина

Состав расторопши пятнистой был расшифрован в 1968 г. в институте фармацевтики в Мюнхене, где были идентифицированы флавонолигнаны, включающие силибинин, силихристин, силидианин, дегидросилибин, деоксисилицистин, деоксисилидианин, силандрин, силибин, силигермин и неосилигермин. Наиболее биологически активным считается силибин.

Силимарин – сухой стандартизированный экстракт семян расторопши, содержащий главным образом флавонолигнаны

(около 70–80%), а также полимерные и окисленные полифенольные соединения, состоящие из смеси флавоноидов. Как правило, плоды расторопши содержат 4–6% силимарина. Силимарин представляет собой комплекс по меньшей мере семи флавонолигнанов, которые являются наиболее распространенным классом соединений, присутствующих в экстракте расторопши. Относительное содержание каждого соединения может варьироваться в зависимости от источника материала, поставщика и процессов экстракции. Силибинин составляет от 50 до 70% экстракта силимарина и может присутствовать в равных соотношениях в виде изосилибина – смеси двух диастереоизомерных соединений, изосилибина А и изосилибина В [5]. Концентрация силибина в основных фармацевтических продуктах, содержащих силимарин, в различных странах варьируется от 20 до 40% [6]. Из-за высокой гидрофобности и неионизируемой химической структуры силибинин плохо растворим в воде, что приводит к низкой биодоступности [7].

В настоящее время в связи с изменением производственного процесса, использованием процесса совместной преципитации достигнуто значительное повышение биодоступности силимарина – до 84% (брендовый препарат Легалон). В результате силибинин при пероральном применении быстро растворяется, всасывается в кишечнике, через систему воротной вены поступает в печень и до 85% препарата распределяется в гепатоцитах в среднем в течение 45 минут.

В механизмах биотрансформации силибинина в печени условно выделяют две фазы:

- окисление с участием цитохромов P450 (CYP P450): 3A4, 2C9 и 2D6;
- глюкуронизация с активной секрецией метаболитов в желчь через каналикулярную мембрану гепатоцита.

Процессы глюкуронизации происходят:

- с участием гликопротеина Р (MDR1 multidrug resistance) – белка множественной лекарственной устойчивости, экспрессируемого геном ABCB1 (ATP-binding cassette sub-family B member 1) на каналикулярной мембране гепатоцита. Это мембранный гликопротеин-транспортер из семейства ABC-переносчиков, которые за счет энергии гидролиза АТФ участвуют в создании осмотического градиента желчных кислот, необходимого для движения воды и тока желчи, и выводят различные лекарственные препараты в эктоплазматическое пространство из цитоплазмы клетки;
- при участии Na<sup>+</sup>-зависимого транспортера конъюгированных с глицином или таурином желчных кислот – Na<sup>+</sup>-таурохолат котранспортирующего полипептида (Na<sup>+</sup>-taurocholate cotransporter polypeptide – NTCP), который транспортирует лекарственные молекулы, ковалентно связанные с таурохолатом, экспрессируется исключительно в гепатоцитах и локализуется только на базолатеральной мембране [7, 8].

Концентрация силибинина в желчи в 100 раз выше, чем в плазме. Уровень силибинина в желчи достигает максимальных цифр в течение 2–9 часов, основная часть экскретируется с желчью на протяжении 24 часов [9–11]. От 3 до 8% препарата экскретируется с мочой [3].

Сформированные во второй фазе биотрансформации силибиновые глюкурониды транспортируются с током желчи в кишечник, обеспечивая энтерогепатическую циркуляцию [11, 12].

#### **Фармакологические механизмы воздействия силимарина при болезнях печени**

В настоящее время изучены и экспериментально доказаны множественные фармакологи-

ческие свойства силимарина, потенциально значимые для лечения болезней печени: антиоксидантные, антифибротические, регенеративные, желчегонные, гепатопротекторные, иммуностимулирующие и противовоспалительные.

#### **Антиоксидантное действие силимарина**

Антиоксидантные эффекты силибина хорошо известны. Силибинин ингибирует образование радикалов, связывает некоторые разновидности реактивных форм кислорода (reactive oxygen species – ROS), действуя как поглотитель, препятствует перекисному окислению липидов мембран и таким образом модулирует проницаемость мембран [13].

Новые технологии позволяют открыть ранее неизвестные механизмы биотрансформации уже хорошо известных лекарств. Сегодня полностью раскрыта роль митохондрий, являющихся основной базой окислительного метаболизма и главным сайтом реактивных форм кислорода, которые образуются во всех живых клетках, использующих кислород для дыхания. В результате сопряженного функционирования систем генерации ROS и антиокислительной защиты, а также мембранных систем транспорта различных типов окислителей и восстановителей в клетке устанавливается определенный окислительно-восстановительный баланс, или редокс-состояние. Организм человека обладает многоуровневой системой защиты от повреждающего действия окислителей. Поддержание этого гомеостаза является жизненно необходимым как для отдельных клеток, так и для организма в целом. Термин «окислительный стресс» используется для обозначения избыточного образования ROS в клетке. Высокие концентрации ROS являются патогенными и могут нанести серьезный ущерб мембранам клеток и ор-



ганелл, ДНК и белкам, вызывать сложные каскады внутриклеточных сигналов, приводящие к различным формам гибели клеток. Окислительный стресс описан при воспалении и фиброгенезе, в том числе индуцируемом железом при синдроме перегрузки [14].

Среди предложенных моделей окислительного стресса рассматривается неконтролируемое перекисное окисление липидов, которое может осуществлять связь между внутриклеточными реактивными формами кислорода и нарушением структуры мембраны митохондрий [15–18].

При развитии окислительного стресса в клетке возникает противодействие окислителем; восстановление гомеостаза происходит путем активации или торможения генов, кодирующих защитные ферменты, факторы транскрипции и структурные белки [19, 20]. В этой ситуации силибин фактически ингибирует образование супероксидных анион-радикалов и оксида азота (NO), увеличивает содержание АТФ за счет фосфорилирования АДФ, уменьшает содержание малондиальдегида и полностью купирует снижение глутатиона, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы [21–28].

#### Железохелатирующий эффект силимарина

Общепризнанным является представление о ведущей роли железа в индукции свободнорадикального окисления в клетках организма, в частности гепатоците. Впервые М. Vorsari и соавт. применили силибин в качестве нового железохелатирующего агента [29]. С тех пор исследования *in vitro* показали, что силибин обладает высоким сродством к Fe (III) при кислотном pH и образует комплекс «железо – силибин». В ряде публикаций, посвященных клиническим испытаниям, сообщалось о том, что силимарин и силибин могут действовать

как железохелатирующие агенты у пациентов с синдромом перегрузки железом, в частности при талассемии [30, 31]. Эти исследования показали, что лечение силимарином и силибином приводит к снижению содержания железа в организме и снижению уровня ферритина в сыворотке. Аналогичные данные получены М. Vares и соавт., которые показали, что применение внутрь силибина в течение 12 недель уменьшает запасы железа в организме у пациентов с хроническим гепатитом С [32]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы в клинических условиях выяснить роль силимарина в снижении перегрузки железом.

#### Противовоспалительная и иммуномодулирующая активность силимарина

В дополнение к антиоксидантным воздействиям силимарин проявляет свойства иммуномодулятора. Получены данные о том, что силимарин обладает противовоспалительными свойствами и снижает активность аутоиммунных и иммунообусловленных заболеваний печени путем подавления окислительной иммунотоксичности и функции Т-лимфоцитов [33]. Противовоспалительное действие экстрактов силимарина наблюдалось в эксперименте на моделях заболеваний крыс/мышей, включавших холестатическое повреждение печени [34], при гепатотоксичности, вызванной  $CCl_4$  [35], при стресс-индуцированном остром повреждении печени [36], на модели стеатогепатита [37], при лекарственном гепатите, индуцированном зидовудином/изо니아зидом [38], на модели стеатогепатита, вызванного диетой с метионином и холиновым дефицитом [39].

Иммуномодулирующее действие силимарина различается в зависимости от дозы и экспозиции. В качестве иммуномодулятора он ингибирует функцию Т-лимфоцитов при использо-

вании в низких дозах и стимулирует воспалительные процессы при назначении высоких доз. Силимарин также показал двойственность воздействия на пролиферацию и апоптоз различных клеток [40]. Ряд исследований продемонстрировал противовоспалительное действие силимарина, опосредованное подавлением высвобождения цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), молекулы адгезии, а также ингибированием ядерного фактора каппа-В (NF- $\kappa$ B) [33, 41, 42].

Дальнейшее развитие представлений о механизмах влияния силимарина на клеточном и молекулярном уровнях было бы ценным для его применения в терапии иммуноиндуцированных заболеваний печени.

#### Антифибротические свойства силимарина

Фиброз печени как типовой патологический процесс определяет прогрессирование хронического диффузного заболевания печени вне зависимости от его этиологии. Воздействие на печень повреждающих факторов, включающих вирусы гепатита, метаболиты алкоголя, свободные радикалы кислорода, аутоиммунные факторы и др., приводит к активации звездчатых клеток печени, трансформация которых в миофибробласты является ключевым моментом в прогрессировании фиброза печени, который в исходе приводит к циррозу печени. Кроме того, цирроз является основным фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [43].

Активированные звездчатые клетки, портальные фибробласты и миофибробласты костного мозга являются коллаген-продуцирующими клетками поврежденной печени, которые активируются по редокс-чувствительным внутриклеточным сигнальным путям цитокинами, такими как трансформирующий фактор роста бета-1



(TGF- $\beta$ 1), ангиотензин II и лептин. Доказана обратимость распространённого фиброза печени у пациентов, что стимулирует разработку препаратов с антифибротической направленностью. В исследованиях последних лет демонстрируется способность антиоксидантов к ингибированию активации звездчатых клеток, гепатопротекции и сдерживанию экспериментального фиброза печени [44–46]. Исследования на животных моделях подтверждают, что на первых стадиях процесса фиброгенеза силимарин способен стимулировать апоптоз активированных звездчатых клеток и их трансформацию в фибробласты, ингибировать процессы фиброгенеза [35]. Механизм действия силимарина требует дальнейшего изучения. Было проведено множество исследований *in vitro* и на животных, демонстрирующих антиоксидантные, противовоспалительные и антифибротические свойства силимарина. В исследовании, использующем *in vitro* модель фиброгенеза печени человека, силибин продемонстрировал прямые и не прямые антифибротические свойства, снижая пролиферацию и миграцию клеток путем снижения TGF- $\beta$ 1, индуцирующего синтез коллагена I типа *de novo* [48].

### Клинические аспекты применения силимарина при неалкогольной жировой болезни печени

В настоящее время наиболее актуальным является применение силимарина при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Это связано с тем, что на сегодня НАЖБП является одним из самых распространенных хронических заболеваний печени в мире [49]. Точные данные о заболеваемости НАЖБП не известны. Ее распространенность, по разным источникам, колеблется в пределах 20–30% в западных странах и 5–18% в странах Азии и с

течением времени экспонентно возрастает. В целом НАЖБП страдает около 25–30% от общей численности населения [50].

Термин НАЖБП включает в себя различные клинические формы и без лечения может эволюционировать от стеатоза к стеатогепатиту, фиброзу и циррозу печени. Считается, что в скором будущем НАЖБП будет самым распространенным заболеванием печени [51]. Уже сейчас НАЖБП является второй по частоте причиной развития ГЦК и трансплантации печени [52].

В связи с тем что этиотропная терапия НАЖБП до настоящего времени не разработана, остаются актуальными и по всему миру широко проводятся клинические исследования, нацеленные на разработку препаратов, действие которых направлено на сдерживание таких патогенетических процессов, как оксидативный стресс, прогрессирование иммунновоспалительных изменений, фиброз и синдром перегрузки железом, определяющих прогрессирование НАЖБП.

В силу сочетания выраженных антиоксидантных и антифибротических свойств рациональное применение силимарина при НАЖБП продолжает привлекать интерес исследователей. К настоящему времени накоплен значительный положительный опыт применения силимарина при НАЖБП [53–63].

Плацебоконтролируемое исследование Н. Solhi и соавт. с участием 33 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, получавших 210 мг силимарина ежедневно через восемь недель, продемонстрировало снижение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) [56]. Имеются данные итальянских исследователей об эффективности сочетания силибина с витамином Е при лечении НАЖБП. Два рандомизированных исследования показали эффективность применения комплекса силибина,

фосфатидилхолина и витамина Е – улучшение биохимических показателей печеночного профиля, антропометрических параметров, показателей липидного и гликемического метаболизма и степени стеатоза печени по данным его ультразвуковой оценки [57]. Эти данные подтверждаются многоцентровым рандомизированным контролируемым клиническим испытанием С. Loguercio и соавт. (2012) [54].

В последнее время проведена оценка эффективности антиоксидантного комплекса, содержащего силимарин, в сочетании с персонализированной гипокалорийной средиземноморской диетой и влияния на стеатоз печени, а также антропометрические параметры у пациентов с НАЖБП и избыточным весом [64]. Пациенты были рандомизированы на три группы (А, В, С). Индивидуальная низкокалорийная средиземноморская диета была назначена пациентам групп А и В на шесть месяцев. Пациенты группы В помимо диеты получали две таблетки комплекса (состав одной таблетки – силимарин 120 мг, хлорогеновая кислота 7,5 мг, протопин 0,04 мг, L-метионин 150 мг и L-глутатион 10 мг) в течение шести месяцев. Пациенты группы С отказались от лечения.

Исследование показало, что диета изолированно или в сочетании с силимариновым антиоксидантным комплексом приводила к снижению степени стеатоза и эластичности печени по данным фиброэластометрии печени, значительным изменениям индекса массы тела, окружности талии, общего холестерина и триглицеридов. Более того, у пациентов, получавших диету и комплекс, содержащий силимарин, было отмечено значительное снижение инсулинорезистентности [64].

S. Zhong и соавт. (2017) провели метаанализ восьми рандомизированных контролируемых исследований, изучающих

часть ферментов



НАЖБП, и пришли к выводу, что силимарин оказывает статистически значимое влияние на снижение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) и АЛТ. Результаты достоверно показали, что в группе пациентов, получавших силимарин, более значительно снижаются уровни АСТ и АЛТ, чем в контрольной группе (АСТ: MD = -6,57 Ед/л, 95% доверительный интервал (ДИ) от -10,03 до -3,12,  $p = 0,0002$ ; АЛТ: MD = -9,16 Ед/л; 95% ДИ от -16,24 до -2,08,  $p = 0,01$ ) [63]. Важно отметить, что по сравнению с предыдущими исследованиями все включенные испытания были высокого качества и соответствовали уровню доказательности 1.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании С.В. Kheong и соавт. (2017) исследовалось влияние силимарина на цитолитическую активность и фиброз печени у взрослых пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом НАЖБП. Группа пациентов из 99 человек была разделена на подгруппу лечения, в которой назначался силимарин по 700 мг три раза в день в течение 48 недель, и подгруппу плацебо. В подгруппе лечения было отмечено уменьшение фиброза гистологически и снижение жесткости печени при фибро-

эластометрии. Нежелательных явлений зарегистрировано не было [62]. Это первое исследование по применению силимарина для лечения НАЖБП, в котором были использованы парные биопсии печени и получено гистологическое подтверждение, согласующееся с результатами других предыдущих исследований о позитивном влиянии силимарина на течение НАЖБП. Применение рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического наблюдения исключает возможность искажений, связанных с модификацией образа жизни и другими возможными факторами, которые неустраимы в открытых и неконтролируемых исследованиях. Лечение силимарином в течение 48 недель не привело к абсолютному эффекту, но была установлена корреляция со значительным регрессом фиброза по сравнению с плацебо на основании морфологического исследования, что подтверждено измерениями жесткости печени с применением фиброэластометрии, а также другими неинвазивными методами. В этом исследовании не наблюдалось существенных различий в изменении уровней АЛТ и АСТ в сыворотке между пациентами, получающими силимарин и плацебо, однако это не удивительно, так как во

многих исследованиях убедительно показано, что уровни аминотрансфераз в сыворотке крови не всегда коррелируют с тяжестью НАЖБП [65]. Рассматривается предположение о том, что, возможно, силимарин обладает преимущественно антифибротическими свойствами [62].

## Заключение

Анализ эффективности применения силимарина по результатам клинических исследований с различным уровнем доказательной базы показал, что при болезнях печени, в частности при НАЖБП, очищенный стандартизированный силимарин (Легалон) демонстрирует противовоспалительный и антифибротический эффекты, является безопасным и хорошо переносимым.

Силимарин может быть рекомендован для сдерживания прогрессирования фиброза у пациентов с НАЖБП, подтвержденной биопсией печени. В целом клинические данные по использованию силимарина при НАЖБП вызывают большой интерес и представляют весьма обнадеживающими, но требуют дальнейшего подтверждения в тщательно спланированных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых проспективных исследованиях. ●

## Литература

1. Pradhan S.C., Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine // *Ind. Med. Res.* 2006. Vol. 124. № 5. P. 491–504.
2. Schadewaldt H. The history of silymarin. Contribution to the history of liver therapy // *Med. Welt.* 1969. Vol. 20. № 15. P. 902–914.
3. Flora K., Hahn M., Rosen H., Benner K. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* 1998. Vol. 93. № 2. P. 139–143.
4. Kuntz E. The role of the active agent silymarin in liver disease. Freiburg: Falk-Foundation, 1994. P. 75.
5. Kvasnicka F., Biba B., Sevcik R. et al. Analysis of the active components of silymarin // *J. Chromatogr. A.* 2003. Vol. 990. № 1–2. P. 239–245.
6. Polyak S.J., Morishima C., Lohmann V. et al. Identification of hepatoprotective flavonolignans from silymarin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107. № 13. P. 5995–5999.
7. Bijak M. Silybin, a major bioactive component of milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaernt.) chemistry, bioavailability, and metabolism // *Molecules.* 2017. Vol. 22. № 11. P. 1942.
8. Wu J.W., Lin L.C., Tsai T.H. Drug-drug interactions of silymarin on the perspective of pharmacokinetics // *J. Ethnopharmacol.* 2009. Vol. 121. № 2. P. 185–193.
9. Barzaghi N., Crema F., Gatti G. et al. Pharmacokinetic studies on IdB 1016, a silybin-phosphatidylcholine complex, in healthy human subjects // *Eur. J. Drug Metab. Pharm.* 1990. Vol. 15. № 4. P. 333–338.
10. Javed S., Kohli K., Ali M. Reassessing bioavailability of silymarin // *Alt. Med. Rev.* 2011. Vol. 16. № 3. P. 239–249.
11. Lorenz D., Lückner P.W., Mennicke W.H., Wetzelsberger N. Pharmacokinetic studies with silymarin in human serum

- and bile // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1984. Vol. 6. № 10. P. 655–661.
12. Hawke R.L., Schrieber S.J., Soule T.A. et al.; SyNCH Trial Group. Silymarin ascending multiple oral dosing phase I study in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C // *J. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 50. № 4. P. 434–449.
  13. Trouillas P., Marsal P., Svobodová A. et al. Mechanism of the antioxidant action of silybin and 2,3-dehydrosilybin flavonolignans: a joint experimental and theoretical study // *J. Phys. Chem. A.* 2008. Vol. 112. № 5. P. 1054–1063.
  14. Мартинович Г.Г., Черенкевич С.Н. Окислительно-восстановительные процессы в клетках. Минск: БГУ, 2008. 155 с.
  15. Shi S., Xue F. Current antioxidant treatments in organ transplantation // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016.
  16. Birben E., Sahiner U.M., Sackesen C. et al. Oxidative stress and antioxidant defense // *World Allergy Organ. J.* 2012. Vol. 5. № 1. P. 9–19.
  17. Girotti A.W. Mechanisms of lipid peroxidation // *J. Free Radic. Biol. Med.* 1985. Vol. 1. № 2. P. 87–95.
  18. Jaeschke H., Lemasters J.J. Apoptosis versus oncotic necrosis in hepatic ischemia/reperfusion injury // *Gastroenterol.* 2003. Vol. 125. № 4. P. 1246–1257.
  19. Dalton T.P., Shertzer H.G., Puga A. Regulation of gene expression by reactive oxygen // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1999. Vol. 39. P. 67–101.
  20. Scandalios J.G. Genomic responses to oxidative stress // *Encyclopedia of molecular cell biology and molecular medicine.* 2<sup>nd</sup> ed. / Ed. by R.A. Meyers. Vol. 5. Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2004. P. 489–512.
  21. Dehmlow C., Erhard J., de Groot H. Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin // *Hepatol.* 1996. Vol. 23. № 4. P. 749–754.
  22. Rolo A.P., Oliveira P.J., Moreno A.J., Palmeira C.M. Protection against post-ischemic mitochondrial injury in rat liver by silymarin or TUDC // *Hepatol. Res.* 2003. Vol. 26. № 3. P. 217–224.
  23. Comoglio A., Tomasi A., Malandrino S. et al. Scavenging effect of silipide, a new silybin-phospholipid complex, on ethanol-derived free radicals // *Biochem. Pharmacol.* 1995. Vol. 50. № 8. P. 1313–1316.
  24. Carini R., Comoglio A., Albano E., Poli G. Lipid peroxidation and irreversible damage in the rat hepatocyte model. Protection by the silybin-phospholipid complex IdB 1016 // *Biochem. Pharmacol.* 1992. Vol. 43. № 10. P. 2111–2115.
  25. Ligeret H., Brault A., Vallerand D. et al. Antioxidant and mitochondrial protective effects of silibinin in cold preservation-warm reperfusion liver injury // *J. Ethnopharmacol.* 2008. Vol. 115. № 3. P. 507–514.
  26. Bosisio 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.
  27. Fu H., Katsumura Y., Lin M. et al. Fast repair activities towards dGMP hydroxyl radical adducts by silybin and its analogues // *J. Radiat. Res.* 2008. Vol. 49. № 6. P. 609–614.
  28. Täger M., Dietzmann J., Thiel U. et al. Restoration of the cellular thiol status of peritoneal macrophages from CAPD patients by the flavonoids silibinin and silymarin // *Free Radic. Res.* 2001. Vol. 34. № 2. P. 137–151.
  29. Borsari M., Gabbi C., Ghelfi F. et al. Silybin, a new iron-chelating agent // *J. Inorg. Biochem.* 2001. Vol. 85. № 2–3. P. 123–129.
  30. Gharagozloo M., Karimi M., Amirghofran Z. Immunomodulatory effects of silymarin in patients with  $\beta$ -thalassemia major // *Int. Immunopharmacol.* 2013. Vol. 16. № 2. P. 243–247.
  31. Hagag A., Elfaragy M., Elrifayy S., Abd El-Lateef A. Therapeutic value of combined therapy with deferiprone and silymarin as iron chelators in Egyptian children with beta thalassaemia major // *Infect. Dis. Drug Targets.* 2015. Vol. 15. № 3. P. 189–195.
  32. Bares M., Berger J., Nelson J.E. et al. Silybin treatment is associated with reduction in serum ferritin in patients with chronic hepatitis C // *J. Clin. Gastroenterol.* 2008. Vol. 42. № 8. P. 937–944.
  33. Esmaeil N., Anaraki S.B., Gharagozloo M., Moayedi B. Silymarin impacts on immune system as an immunomodulator: One key for many locks // *Int. Immunopharmacol.* 2017. Vol. 50. P. 194–201.
  34. Alaca N., Özbeyli D., Uslu S. et al. Treatment with milk thistle extract (*Silybum marianum*), ursodeoxycholic acid, or their combination attenuates cholestatic liver injury in rats: Role of the hepatic stem cells // *Turk. J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 28. № 6. P. 476–484.
  35. Clichici S., Olteanu D., Filip A. et al. Beneficial effects of silymarin after the discontinuation of CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis // *J. Med. Food.* 2016. Vol. 19. № 8. P. 789–797.
  36. Kim S.H., Oh D.S., Oh J.Y. et al. Silymarin prevents restraint stress-induced acute liver injury by ameliorating oxidative stress and reducing inflammatory response // *Molecules.* 2016. Vol. 21. № 4. P. 443.
  37. Pais P., D'Amato M. In vivo efficacy study of milk thistle extract (ETHIS-094™) in STAM™ model of nonalcoholic steatohepatitis // *Drugs R. D.* 2014. Vol. 14. № 4. P. 291–299.
  38. Raghu R., Karthikeyan S. Zidovudine and isoniazid induced liver toxicity and oxidative stress: Evaluation of mitigating properties of silibinin // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2016. Vol. 46. P. 217–226.
  39. Aghazadeh S., Amini R., Yazdanparast R., Ghaffari S.H. Antiapoptotic and antiinflammatory effects of *Silybum marianum* in treatment of experimental steatohepatitis // *Exp. Toxicol. Pathol.* 2011. Vol. 63. № 6. P. 569–574.
  40. Milić N., Milosević N., Suvajdzić L. et al. New therapeutic potentials of milk thistle (*Silybum marianum*) // *Nat. Prod. Commun.* 2013. Vol. 8. № 12. P. 1801–1810.
  41. Altaei T. Protective effect of silymarin during coronary artery bypass grafting surgery // *Exp. Clin. Cardiol.* 2012. Vol. 17. № 1. P. 34–38.
  42. Kang J.S., Park S.K., Yang K.H. et al. Silymarin inhibits TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in human umbilical vein endothelial cells // *FEBS Letters.* 2003. Vol. 550. № 1–3. P. 89–93.
  43. Schuppan D., Afdhal N.H. Liver cirrhosis // *Lancet.* 2008. Vol. 371. № 9615. P. 838–851.



44. *Bataller R., Brenner D.A.* Liver fibrosis // *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115. № 2. P. 209–218.
45. *Hayashi H., Sakai T.* Animal models for the study of liver fibrosis: new insights from knockout mouse models // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2011. Vol. 300. № 5. P. G729–738.
46. *Xu J., Liu X., Koyama Y. et al.* The types of hepatic myofibroblasts contributing to liver fibrosis of different etiologies // *Front Pharmacol.* 2014. Vol. 5. P. 167.
47. *Loguercio C., Festi D.* Silybin and the liver: from basic research to clinical practice // *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17. № 18. P. 2288–2301.
48. *Trappoliere M., Caligiuri A., Schmid M. et al.* Silybin, a component of silymarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells // *J. Hepatol.* 2009. Vol. 50. № 6. P. 1102–1111.
49. *Araújo A.R., Rosso N., Bedogni G. et al.* Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: What we need in the future // *Liver Int.* 2018. Vol. 38. Suppl. 1. P. 47–51.
50. *Masarone M., Rosato V., Dallio M. et al.* Epidemiology and natural history of alcoholic liver disease // *Rev. Recent Clin. Trials.* 2016. Vol. 11. № 3. P. 167–174.
51. *Chalasan N., Younossi Z., Lavine J.E. et al.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // *Hepatol.* 2012. Vol. 55. № 6. P. 2005–2023.
52. *Younossi Z.M., Otgonsuren M., Henry L. et al.* Association of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009 // *Hepatol.* 2015. Vol. 62. P. 1723–1730.
53. *Hajiaghahammadi A.A., Ziaee A., Oveisi S., Masroor H.* Effects of metformin, pioglitazone, and silymarin treatment on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled pilot study // *Hepat. Mon.* 2012. Vol. 12. № 8. e6099.
54. *Loguercio 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. Vol. 52. № 9. P. 1658–1665.
55. *Cacciapuoti F., Scognamiglio A., Palumbo R. et al.* Silymarin in non alcoholic fatty liver disease // *World J. Hepatol.* 2013. Vol. 5. № 3. P. 109–113.
56. *Solhi H., Ghahremani R., Kazemifa A.M., Hoseini Yazdi Z.* Silymarin in treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A randomized clinical trial // *Caspian J. Intern. Med.* 2014. Vol. 5. № 1. P. 9–12.
57. *Abenavoli L., Greco M., Nazionale I. et al.* Effects of mediterranean diet supplemented with silybin-vitamin E-phospholipid complex in overweight patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 9. № 4. P. 519–527.
58. *Aller R., Izaola O., Gomez S. et al.* Effect of silymarin plus vitamin E in patients with non-alcoholic fatty liver disease. A randomized clinical pilot study // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 19. № 16. P. 3118–3124.
59. *Cui C.X., Deng J.N., Yan L. et al.* Silibinin capsules improves high fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in hamsters through modifying hepatic de novo lipogenesis and fatty acid oxidation // *J. Ethnopharmacol.* 2017. Vol. 208. P. 24–35.
60. *Federico A., Conti V., Russomanno G. et al.* A long-term treatment with silybin in patients with non-alcoholic steatohepatitis stimulates catalase activity in human endothelial cells // *In Vivo.* 2017. Vol. 31. № 4. P. 609–618.
61. *Marcolino Assis-Junior E., Melo A.T., Pereira V.B.M. et al.* Dual effect of silymarin on experimental non-alcoholic steatohepatitis induced by irinotecan // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2017. Vol. 327. P. 71–79.
62. *Wah Kheong C., Nik Mustapha N.R., Mahadeva S.* A randomized trial of silymarin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 15. № 12. P. 1940–1949.
63. *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.* 2017. Vol. 96. e9061.
64. *Abenavoli L., Greco M., Milic N. et al.* Effect of Mediterranean diet and antioxidant formulation in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized study // *Nutrients.* 2017. Vol. 9. № 8. E870.
65. *Wong V.W., Wong G.L., Tsang S.W. et al.* Metabolic and histological features of non-alcoholic fatty liver disease patients with different serum alanine aminotransferase levels // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 29. № 4. P. 387–396.

### Silymarin and Liver: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Focus

E.V. Vinnitskaya, T.Yu. Khaymenova, Yu.G. Sandler, D.S. Bordin  
A.S. Loginov *Moscow Clinical Scientific and Practical*

Contact person: Elena Vladimirovna Vinnitskaya, evinn@mail.ru

*Milk thistle or Mary thistle (Silybum marianum) has been used for more than 2 millennia for therapeutic purposes. Thistle fruits contain silymarin (a mixture of flavonoids – silibinin, silidianin, silichristin). Silibinin is the main flavonoid with healing properties. The article deals with the pharmacokinetics and bioavailability of silibinin, the pathogenetic mechanisms of action in liver diseases (antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulating, antifibrotic), as well as the clinical prospects for use in non-alcoholic liver disease. Based on the analysis of literature data, a conclusion was drawn on the promising use of silibinin-based drugs and the need for well-designed randomized clinical trials, the creation of a complete evidence base of effectiveness.*

**Key words:** silymarin, silybin, Legalon, liver disease, oxidative stress, fibrosis