

УДК: 615.324

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА РАСТОРОПШИ ПЯТНИСТОЙ

КАРОМАТОВ ИНОМЖОН ДЖУРАЕВИЧ

руководитель медицинского центра «Магия здоровья».

Город Бухара Республики Узбекистан

ORCID ID 0000-0002-2162-9823

АСЛАНОВА ДИЛОВАР КАДИРОВНА

преподаватель Бухарского государственного медицинского колледжа. Город Бухара Республики Узбекистан

ORCID ID 0000-0001-5070-9761

АННОТАЦИЯ

Расторопша известное лекарственное растение с гепатопротективными свойствами. Кроме этих свойств препараты расторопши известны как противоопухолевые средства. Противоопухолевые свойства силимарина проявляются в отношении опухолей разных органов и тканей (простаты, легких, почек, молочной железы, слизистой рта, клеток крови, кишечника и др. Предполагают, что силимарин ингибирует фактор малигнизации NF-карра В. Экспериментальные исследования также показали, что прием силимарина увеличивает липидную пероксидацию в опухолевых клетках, повышая их апоптоз, приводя к регрессии опухолевого процесса, ингибирует процесс метастазирования клеток рака легкого. Такими же свойствами обладает также силибинин и силибин расторопши. Флаволигнаны расторопши – силимарин, силибин и силибинин повышают эффективность химиотерапии опухолей, уменьшают побочные свойства этих препаратов при лечении различных злокачественных опухолей.

Ключевые слова: *расторопша, Silibum marianum, противоопухолевые свойства, силимарин, силибин, силимарин, фитоте-*

рапия, химиотерапия, сочетанное применение лекарств с лекарственными растениями

ANTINEOPLASTIC PROPERTIES OF THE MILK THISTLE (SILYBUM MARIANUM L. GAERNT.)

KAROMATOV INOMZHON DZHURAYEVICH

head of the medical center "Health Magic".

City of Bukhara of the Republic of Uzbekistan

ORCID ID 0000-0002-2162-9823

ASLANOVA DILOVAR KADIROVNA

teacher of the Bukhara state medical college.

City of Bukhara of the Republic of Uzbekistan

ORCID ID 0000-0001-5070-9761

ABSTRACT

Milk thistle the known herb with hepatoprotective properties. Except properties medicines of a thistle are known as antineoplastic means. Antineoplastic properties of a silymarin are shown concerning tumors of different bodies and fabrics (prostates, lungs, kidneys, a mammary gland, mucous a mouth, blood cells, intestines, etc.) Assume what silymarin inhibits NF-kappa B malignization factor. Pilot studies also showed that reception of a silymarin increases a lipidic peroksidation in tumor cells, raising their apoptosis, leading to regression of tumoral process, inhibits process of metastasis of cells of cancer of lung. Has the same properties also silibinin and silybin thistles. Flavolignana thistles – silymarin, silybin, silibinin increase efficiency of chemotherapy of tumors, reduce collateral properties of these medicines at treatment of various malignant tumors.

Keywords: *a Milk thistle, Silibum marianum, antineoplastic properties, silymarin, silybin, silibinin, phytotherapy, chemotherapy, the combined use of drugs with herbs.*

**БОЗОВАРД ЎСИМЛИГИНИНГ ЎСМАЛАРГА ҚАРШИ
ХУСУСИЯТЛАРИ****КАРОМАТОВ ИНОМЖОН ДЖУРАЕВИЧ**

«Магия здоровья» тиббий марказ бошлиғи.

Бухоро ш., Ўзбекистон Республикаси

ORCID ID 0000-0002-2162-9823

АСЛАНОВА ДИЛОВАР КАДИРОВНА

Бухоро тиббий колледж ўқитувчиси.

Бухоро ш., Ўзбекистон Республикаси

ORCID ID 0000-0001-5070-9761

АННОТАЦИЯ

Бозовард доривор ўсимлиги гепатопротектив хусусиятларга эга булган таниқли ўсимлик. Бундан ташқари бу ўсимлигининг ўсмаларга қарши хусусиятлари ҳам аниқланган. Силимариннинг бир қатор аъзолар ўсмаларга қарши (простата бези, ўпка, буйрак, сут бези, қон хужайралари, ичак ва бошқалар) хусусиятлари аниқланган. Бу хусусиятлар силимариннинг NF-κB малигнизация факторини ингибирлаши билан боғлайдилар. Экспериментал текширишлар кўрсатишича силимарин ўсма хужайраларида липид пероксидациясини оширади ва уларнинг апоптозини тезлаштиради, ўсмаларни регрессиясига олиб келади, метастазини ингибирлайди. Шунга ўхшаш хусусиятлар бозоварднинг силибинин ва силибин моддаларида ҳам аниқланган. Бозовард флаволигнанлари – силимарин, силибин ва силибинин ўсмаларнинг химиотерапиясининг эффективлигини оширадilar ва салбий, ножўя таъсирларини камайтирадilar.

Калит сўзлар: бозовард, *Silibum marianum*, ўсмаларга қарши хусусиятлар, силимарин, силибин, силимарин, фитотерапия, химиотерапия, доривор ўсимликларнинг дорилар билан биргаликда ишлатилиши

Silibum marianum Gaerth. Весьма распространенное сорное растение. Родиной растения считают Средиземноморье. Это одно - двухлетнее травянистое растение, высотой до 150 см. с пурпурными одиночными верхушечными корзинками. Листья очень похожи на листья татарника, отличаясь от них поперечными, волнистыми прерванными полосками, напоминая кожу лягушки. Растет расторопша вдоль дорог у края полей.

Химический состав: Растение богато флавоноидами, содержит фумаровую кислоту. В семенах расторопши до 32% съедобного жирного масла, эфирное масло, витамин К, смолы, слизь, гистамин, тиронин, спирты, силибин – [4], мариамиды А и В – [57], фенольные вещества - силибин (12,2%), силибин В (17,67%), изосилибин (21,9%), изосилибин В (12,8%), силихризин (7,9%), силидианин (7,5%) – [52], трицин 4'-О-[трео-β-кваиасил-(7"-О-метил)-глицерин] эфир, трицин 4'-О-[эритро-β- кваиасил -(7"-О-метил)-глицерил] эфир, 5'-метоксигиднокарпин-D, палстатин, (8R,7'S,8'R)-5,5'-диметокси-7-оксоларинцирезинол 9'-О-D-ксилопиранозид, 9-О-D-глюкопиранозид, (-)-хапломиртоза – [72].

В плодах растения определены уникальные химические соединения – флаволигнаны - силибинин, силидианин, силикристин и их изомеры – [7]. Определены флаволигнаны силимарин, силиамандин – [50].

[9] определили тритерпен марианин и мариниозиды А и В. В плодах расторопши определяется до 30% жирного масла. В состав жирного масла расторопши пятнистой входят: линолевая – 56,57%, олеиновая – 20,73%, пальмитиновая – 8,01%, стеариновая – 4,79%, арахидовая – 2,70%, бегеновая – 2,09%, нонадециловая – 1,11%, лигноцериновая – 0,69%, миристиновая – 0,09%, 11-эйкозеновая - 1-3% жирные кислоты – [3]. Плоды расторопши содержат золу,

макроэлементы: K, Ca, Mg, Fe; микроэлементы: Mn, Cu, Zn, Cr, Al, V, Se, Ni, Sr, Pb, I, B, - [5].

В листьях расторопши пятнистой содержатся флавоноиды - апигенин, лютеолин, кемпферол и их гликозиды, ситостерол и его гликозиды. Силимарин в листьях расторопши пятнистой не обнаружен – [2].

Лечебным свойствам расторопши и препаратом на его основе посвящены тысячи научных статей, десятки рандомизированных клинических исследований.

Открыты иммуностимулирующие свойства экстрактов растения – [69; 26].

Силимарин состоит семи флавонолигнанов, из которых самыми распространенными являются силихристин, силидианин, изосилибин А и В, диастереоизомеры силибин А и В. Силимарин обладает антиоксидантной активностью – [6].

Силимарин обладает выраженными антигенотоксическими, антимуtagenными свойствами, предупреждает карциногенез – [15; 29]. Силимарин успешно применен в клинике лечения рака простаты – [30; 32]. При раке простаты рекомендуют дозу 13 гр. силимарина-фитосом в три приема. При этом не наблюдались никаких побочных эффектов – [31].

Силимарин благодаря противовоспалительным, антиоксидантным, иммуномодуляторным свойствам защищает клетки кожи от канцерогенного воздействия ультрафиолетового излучения – [67; 1; 27; 21].

Противоопухолевые свойства силимарина проявляются в отношении опухолей разных органов и тканей (простаты, легких, почек, молочной железы, слизистой рта, клеток крови, кишечника и др.) – [43; 8; 31; 35; 61; 59; 19; 68; 73; 25; 58; 22; 70]. Предполагают, что силимарин ингибирует фактор малигнизации NF-карра В – [34].

Экспериментальные исследования также показали, что прием силимарина увеличивает липидную перексидацию в опухолевых клетках, повышая их апоптоз, приводя к регрессии опухолевого процесса – [61; 12]. Это вещество защищает почки от сильного канцерогенного для его клеток вещества, железа нитрилтриацета – [41]. Экспериментальные исследования показали, что прием силимарина ингибирует процесс метастазирования клеток рака легкого – [65]. Противоопухолевые и антиметастатические свойства силимарина повышаются при его сочетании с куркумином – [55].

Рандомизированные, плацебо контролируемые клинические исследования показали, что прием силимарина предупреждает развитие мукозитов при лучевой терапии опухолевых заболеваний – [23].

Путем очистки силимарина получен силибинин. Силибинин состоит из силибина А и В.

Силибинин предупреждает развитие гепатоцеллюлярной гепатомы при ожирении – [53]. Силибинин функционирует как естественный модулятор активации преобразователя сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3), которые уменьшают эффективность противоопухолевой терапии – [16]. Силибинин обладает противоопухолевой активностью против колоректального рака – [38; 40], гепатоцеллюлярной карциномы – [18], рака мочевого пузыря – [39], опухолей предстательной железы – [10].

Силибинин активирует процессы апоптоза клеток карциномы почек – [49]. Экспериментальные исследования показали, что силибинин приводит к апоптозу клеток глиобластомы – [11]. Силибинин улучшает состояние больных с раком простаты – [66]. Эпигаллокатехин-3-галлат зеленого чая и силибинин ингибируют быстрое увеличение и жизнеспособность липосаркомы, синовиальной саркомы, фибросаркомы – [37].

Экспериментальные исследования показали наличие антима-тастатических свойств силибинина – [17; 48]. Силибинин увеличивает противоопухолевую активность паклитаксела при лечении рака желудка – [71] и повышает эффективность сорафениба при лечении гепатоцеллюлярной карциномы – [51].

В лечебной практике применяют также силибин – очищенное вещество с определенным составом.

Силибин состоит из двух частей – таксифолин и фенилпропаноид кониферил алкохол соединенных оксерановым кольцом – [14].

У силибина определены противоопухолевые свойства – [33; 44; 42; 46; 28]. Силибин обладает свойством предупреждать развитие рака предстательной железы – [64]. Это вещество останавливает процесс метастазирования при раке простаты – [20; 54].

Силибин-фосфатидилхолин полусинтетический препарат, обладающий противоопухолевыми свойствами, произведенный из силимарина, после приема в большом количестве накапливается в молочной железе, тем самым оказывая терапевтическое воздействие при раке молочной железы – [45].

У семян расторопши выражены антиоксидантные свойства – [63].

Силимарин расторопши предупреждает поражение кардиомиоцитов доксарубицином – [36] и другими химическими кардиотоксическими веществами – [60]. Прием силимарина предупреждает развитие ручного-ножного синдрома при лечении капецитабином опухолей желудочно-кишечного тракта - [24].

Силибинин уменьшает антигенотоксические эффекты метотрексата – [56].

Прием силибина расторопши защищает клетки почек от повреждающего действия цисплатина – [47].

Силибин, при сочетанном применении повышает антиметастатические свойства регорафениба – [13].

Список литературы:

1. Брель Ю.И., Лызиков А.Н., Питкевич Э.С. Препараты расторопши: новые области применения - Проблемы здоровья и экологии 2010, 1 (23), 129-134.
2. Кароматов И.Д. Простые лекарственные средства Бухара 2012
3. Куркин В.А., Росихин Д.В., Рязанова Т.К. Сравнительное исследование состава жирных кислот масла расторопши и подсолнечного масла - Медицинский альманах 2017, 1 (46), 99-102.
4. Ловкова М.Я., Рабинович А.М. и др. Почему растения лечат М., Наука 1990.
5. Цаприлова С.В., Родионова Р.А. Расторопша пятнистая: химический состав, стандартизация, применение - Вестник фармации - 2008, 3 (41), 92-104.
6. Чубарова А.С., Курченко В.П. Характеристика антиоксидантной активности субстанции силимарина в составе гепатопротекторных лекарственных препаратов - Медицинские новости 2013, 3, 64-66.
7. Чубарова А.С., Капустин М.А., Спиридович Е.В., Курченко В.П. Содержание флаволигнанов в плодах расторопши пятнистой (*Silybum Marianum* L.) различных хеморас - Вестник фармации 2012, 4, 28-31.
8. Agarwal R., Agarwal C., Ichikawa H., Singh R.P., Aggarwal B.B. Anticancer potential of silymarin: from bench to bed side - Anticancer. Res. 2006, Nov-Dec., 26(6B), 4457-4498.
9. Ahmed E., Malik A., Ferheen S., Afza N., Azhar-UI-Haq, Lodhi M.A., Choudhary M.I. Chymotrypsin inhibitory triterpenoids from *Silybum marianum* - Chem. Pharm. Bull (Tokyo). 2006, 54(1), 103-106.
10. Anastopoulos I., Sfakianos A.P., Franco R., Chlichlia K., Panayiotidis M.I., Kroll D.J., Pappa A. A Novel Role of Silibinin as a Putative Epigenetic Modulator in Human Prostate Carcinoma - Molecules. 2016, Dec 31, 22(1). pii: E62. doi: 10.3390/molecules22010062.
11. Bai Z.L., Tay V., Guo S.Z., Ren J., Shu M.G. Silibinin Induced Human Glioblastoma Cell Apoptosis Concomitant with Autophagy through Simultaneous Inhibition of mTOR and YAP - Biomed. Res. Int. 2018, Mar 26, 2018, 6165192. doi: 10.1155/2018/6165192.
12. Bayram D., Çetin E.S., Kara M., Özgöçmen M., Candan I.A. The apoptotic effects of silibinin on MDA-MB-231 and MCF-7 human breast carcinoma cells - Hum. Exp. Toxicol. 2017, Jun., 36(6), 573-586. doi: 10.1177/0960327116658105.

13. Belli V., Sforza V., Cardone C., Martinelli E., Barra G., Matrone N., Napolitano S., Morgillo F., Tuccillo C., Federico A., Dallio M., Loguercio C., Gravina A.G., De Palma R., Ciardiello F., Troiani T. Regorafenib in combination with silybin as a novel potential strategy for the treatment of metastatic colorectal cancer - *Oncotarget*. 2017, Aug 7, 8(40), 68305-68316. doi: 10.18632/oncotarget.20054.

14. Bijak M. Silybin, a Major Bioactive Component of Milk Thistle (*Silybum marianum* L. Gaernt.) - *Chemistry, Bioavailability, and Metabolism - Molecules*. 2017, Nov 10, 22(11). pii: E1942. doi: 10.3390/molecules22111942.

15. Borges F.F., Silva C.R., Vêras J.H., Cardoso C.G., da Cruz A.D., Chen L.C. Antimutagenic, Antigenotoxic, and Anticytotoxic Activities of *Silybum Marianum* [L.] Gaertn Assessed by the Salmonella Mutagenicity Assay (Ames Test) and the Micronucleus Test in Mice Bone Marrow - *Nutr. Cancer*. 2016, Jul., 68(5), 848-855. doi: 10.1080/01635581.2016.1180414.

16. Bosch-Barrera J., Queralt B., Menendez J.A. Targeting STAT3 with silibinin to improve cancer therapeutics - *Cancer. Treat. Rev*. 2017, Jul., 58, 61-69. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.06.003.

17. Bosch-Barrera J., Sais E., Cañete N., Marruecos J., Cuyàs E., Izquierdo A., Porta R., Haro M., Brunet J., Pedraza S., Menendez J.A. Response of brain metastasis from lung cancer patients to an oral nutraceutical product containing silibinin - *Oncotarget*. 2016, May 31, 7(22), 32006-32014. doi: 10.18632/oncotarget.7900.

18. Brandon-Warner E., Eheim A.L., Foureau D.M., Walling T.L., Schrum L.W., McKillop I.H. Silibinin (Milk Thistle) potentiates ethanol-dependent hepatocellular carcinoma progression in male mice - *Cancer. Lett*. 2012, Dec 29, 326(1), 88-95.

19. Cheung C.W., Gibbons N., Johnson D.W., Nicol D.L. Silibinin-a promising new treatment for cancer - *Anticancer. Agents Med. Chem*. 2010, Mar., 10(3), 186-195.

20. Deep G., Agarwal R. Chemopreventive efficacy of silymarin in skin and prostate cancer - *Integr. Cancer Ther*. 2007, Jun., 6(2), 130-145.

21. Di Caprio R., Monfrecola G., Gasparri F., Micillo R., Balato A., Lembo S. Milk thistle and olive extract: old substances with a new mission against sun-induced skin damage - *G. Ital. Dermatol. Venereol*. 2017, Nov 30. doi: 10.23736/S0392-0488.17.05726-1.

22. Dietz B.M., Hajirahimkhan A., Dunlap T.L., Bolton J.L. Botanicals and Their Bioactive Phytochemicals for Women's Health - *Pharmacol. Rev*. 2016, Oct., 68(4), 1026-1073.

23. Elyasi S., Hosseini S., Niazi Moghadam M.R., Aledavood S.A., Karimi G. Effect of Oral Silymarin Administration on Prevention of Radiotherapy Induced Mucositis: A Randomized, Double-Blinded,

Placebo-Controlled Clinical Trial - *Phytother. Res.* 2016, Nov., 30(11), 1879-1885. doi: 10.1002/ptr.5704.

24. Elyasi S., Shojaee F.S.R., Allahyari A., Karimi G. Topical Silymarin Administration for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial - *Phytother. Res.* 2017, Sep., 31(9), 1323-1329. doi: 10.1002/ptr.5857.

25. Eo H.J., Park G.H., Jeong J.B. Inhibition of Wnt Signaling by Silymarin in Human Colorectal Cancer Cells - *Biomol. Ther.* (Seoul). 2016, Jul 1, 24(4), 380-386. doi: 10.4062/biomolther.2015.154.

26. Esmail N., Anaraki S.B., Gharagozloo M., Moayed B. Silymarin impacts on immune system as an immunomodulator: One key for many locks - *Int. Immunopharmacol.* 2017, Sep., 50, 194-201. doi: 10.1016/j.intimp.2017.06.030.

27. Fehér P., Ujhelyi Z., Váradi J., Fenyvesi F., Róka E., Juhász B., Varga B., Bombicz M., Priksz D., Bácskay I., Vecsernyés M. Efficacy of Pre- and Post-Treatment by Topical Formulations Containing Dissolved and Suspended *Silybum marianum* against UVB-Induced Oxidative Stress in Guinea Pig and on HaCaT Keratinocytes - *Molecules*. 2016, Sep 22, 21(10). pii: E1269. doi: 10.3390/molecules21101269.

28. Feng N., Luo J., Guo X. Silybin suppresses cell proliferation and induces apoptosis of multiple myeloma cells via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway - *Mol. Med. Rep.* 2016, Apr., 13(4), 3243-3248. doi: 10.3892/mmr.2016.4887.

29. Fernandes Veloso Borges F., Ribeiro E Silva C., Moreira Goes W., Ribeiro Godoy F., Craveiro Franco F., Hollanda Vêras J., Luiz Cardoso Bailão E.F., de Melo E Silva D., Gomes Cardoso C., Divino da Cruz A., Chen-Chen L. Protective Effects of Silymarin and Silibinin against DNA Damage in Human Blood Cells - *Biomed. Res. Int.* 2018, Oct 2, 2018, 6056948. doi: 10.1155/2018/6056948.

30. Flaig T.W., Glodé M., Gustafson D., van Bokhoven A., Tao Y., Wilson S., Su L.J., Li Y., Harrison G., Agarwal R., Crawford E.D., Lucia M.S., Pollak M. A study of high-dose oral silybin-phytosome followed by prostatectomy in patients with localized prostate cancer - *Prostate* 2010, 1, 70(8), 848-855.

31. Flaig T.W., Gustafson D.L., Su L.J., Zirrolli J.A., Crighton F., Harrison G.S., Pierson A.S., Agarwal R., Glodé L.M. A phase I and pharmacokinetic study of silybin-phytosome in prostate cancer patients - *Invest. New Drugs*. 2007, Apr., 25(2), 139-146.

32. Frassová Z., Rudá-Kučerová J. [Milk Thistle (*Silybum Marianum*) as a Supportive Phytotherapeutic Agent in Oncology] - *Klin. Onkol.* 2017, Winter, 30(6), 426-432. doi: 10.14735/amko2017426.

33. Gazák R., Walterová D., Kren V. Silybin and silymarin--new and emerging applications in medicine - *Curr. Med. Chem.* 2007, 14(3), 315-338.

34. Gharagozloo M., Velardi E., Bruscoli S., Agostini M., Di Sante M., Donato V., Amirghofran Z., Riccardi C. Silymarin suppress CD4+ T cell activation and proliferation: effects on NF-kappa B activity and IL-2 production - *Pharmacol. Res.* 2010, May, 61(5), 405-409.

35. Greenlee H., Abascal K., Yarnell E., Ladas E. Clinical applications of Silybum marianum in oncology - *Integr. Cancer Ther.* 2007, Jun., 6(2), 158-165.

36. Hagag A.A., El Shehaby W.A., El-Abasy A.I., Mabrouk M.M. Protective Role of Silymarin in Early Doxorubicin induced Cardiac dysfunction in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia - *Infect. Disord. Drug Targets.* 2018, Aug 3. doi: 10.2174/1871526518666180803141827.

37. Harati K., Behr B., Wallner C., Daigeler A., Hirsch T., Jacobsen F., Renner M., Harati A., Lehnhardt M., Becerikli M. Anti-proliferative activity of epigallocatechin-3-gallate and silibinin on soft tissue sarcoma cells - *Mol. Med. Rep.* 2017, Jan., 15(1), 103-110. doi: 10.3892/mmr.2016.5969.

38. Hoh C., Boocock D., Marczylo T., Singh R., Berry D., Dennison A., Hemingway D., Miller A., West K., Euden S., Garcea G., Farmer P.B., Steward W.P., Gescher A.J. Pilot study of oral silibinin, a putative chemopreventive agent, in colorectal cancer patients: silibinin levels in plasma, colorectum, and liver and their pharmacodynamic consequences - *Clin. Cancer Res.* 2006, May 1, 12(9), 2944-2950.

39. Imai-Sumida M., Chiyomaru T., Majid S., Saini S., Nip H., Dahiya R., Tanaka Y., Yamamura S. Silibinin suppresses bladder cancer through down-regulation of actin cytoskeleton and PI3K/Akt signaling pathways - *Oncotarget.* 2017, Sep 8, 8(54), 92032-92042. doi: 10.18632/oncotarget.20734.

40. Kauntz H., Bousserouel S., Gosse F., Marescaux J., Raul F. Silibinin, a natural flavonoid, modulates the early expression of chemoprevention biomarkers in a preclinical model of colon carcinogenesis - *Int. J. Oncol.* 2012, Sep., 41(3), 849-854.

41. Kaur G., Athar M., Alam M.S. Dietary supplementation of silymarin protects against chemically induced nephrotoxicity, inflammation and renal tumor promotion response - *Invest. New. Drugs.* 2009, Jul 10.

42. Kim J.H., Kim K., Jin H.M., Song I., Youn B.U., Lee J., Kim N. Silibinin inhibits osteoclast differentiation mediated by TNF family members - *Mol. Cells.* 2009, Sep 4.

43. Kren V., Walterová D. Silybin and silymarin--new effects and applications - *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech. Repub.* 2005, Jun., 149(1), 29-41.

44. Kroll D.J., Shaw H.S., Oberlies N.H. Milk thistle nomenclature: why it matters in cancer research and pharmacokinetic studies - *Integr. Cancer Ther.* 2007, Jun., 6(2), 110-119.

45. Lazzeroni M., Guerrieri-Gonzaga A., Gandini S., Johansson H., Serrano D., Cazzaniga M., Aristarco V., Puccio A., Mora S., Caldarella P., Pagani G., Pruneri G., Riva A., Petrangolini G., Morazzoni P., DeCensi A., Bonanni B. A Presurgical Study of Oral Silybin-Phosphatidylcholine in Patients with Early Breast Cancer - *Cancer. Prev. Res. (Phila)*. 2016, Jan., 9(1), 89-95. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0123.

46. Li L., Zeng J., Gao Y., He D. Targeting silibinin in the antiproliferative pathway - *Expert. Opin. Investig. Drugs*. 2010, Feb., 19(2), 243-255.

47. Li Y., Ye Z., Lai W., Rao J., Huang W., Zhang X., Yao Z., Lou T. Activation of Sirtuin 3 by Silybin Attenuates Mitochondrial Dysfunction in Cisplatin-induced Acute Kidney Injury - *Front Pharmacol.* 2017, Apr 5, 8, 178. doi: 10.3389/fphar.2017.00178.

48. Li F., Sun Y., Jia J., Yang C., Tang X., Jin B., Wang K., Guo P., Ma Z., Chen Y., Wang X., Chang L., He D., Zeng J. Silibinin attenuates TGF- β 1-induced migration and invasion via EMT suppression and is associated with COX-2 downregulation in bladder transitional cell carcinoma - *Oncol. Rep.* 2018, Sep 21. doi: 10.3892/or.2018.6728.

49. Ma Z., Liu W., Zeng J., Zhou J., Guo P., Xie H., Yang Z., Zheng L., Xu S., Wang X., Chang L.S., He D., Li L. Silibinin induces apoptosis through inhibition of the mTOR-GLI1-BCL2 pathway in renal cell carcinoma - *Oncol. Rep.* 2015, Nov., 34(5), 2461-2468. doi: 10.3892/or.2015.4224.

50. MacKinnon S.L., Hodder M., Craft C., Simmons-Boyce J. Silyamandin, a new flavanolignan isolated from milk thistle tinctures - *Planta Med.* 2007, Sep., 73(11), 1214-1216.

51. Mao J., Yang H., Cui T., Pan P., Kabir N., Chen D., Ma J., Chen X., Chen Y., Yang Y. Combined treatment with sorafenib and silibinin synergistically targets both HCC cells and cancer stem cells by enhanced inhibition of the phosphorylation of STAT3/ERK/AKT - *Eur. J. Pharmacol.* 2018, Aug 5, 832, 39-49. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.05.027.

52. Mhamdi B., Abbassi F., Smaoui A., Abdelly C., Marzouk B. Fatty acids, essential oil and phenolics composition of *Silybum marianum* seeds and their antioxidant activities - *Pak. J. Pharm. Sci.* 2016, May, 29(3), 953-959.

53. Miethe C., Nix H., Martin R., Hernandez A.R., Price R.S. Silibinin Reduces the Impact of Obesity on Invasive Liver Cancer - *Nutr. Cancer.* 2017, Nov-Dec., 69(8), 1272-1280. doi: 10.1080/01635581.2017.1367935.

54. Mokhtari M.J., Motamed N., Shokrgozar M.A. Evaluation of silibinin on the viability, migration and adhesion of the human prostate

adenocarcinoma (PC-3) cell line - Cell. Biol. Int. 2008, Aug., 32(8), 888-892.

55. Montgomery A., Adeyeni T., San K., Heuertz R.M., Ezekiel U.R. Curcumin Sensitizes Silymarin to Exert Synergistic Anticancer Activity in Colon Cancer Cells - J. Cancer. 2016, Jun 23, 7(10), 1250-1257. doi: 10.7150/jca.15690.

56. Oufi H.G. The cytogenetic effects of silibinin alone and in combination with methotrexate in mouse bone marrow - Eur. J. Pharmacol. 2018, Apr 5, 824, 179-184. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.02.018.

57. Qin N.B., Jia C.C., Xu J., Li D.H., Xu F.X., Bai J., Li Z.L., Hua H.M. New amides from seeds of *Silybum marianum* with potential antioxidant and antidiabetic activities - Fitoterapia 2017, Jun., 119, 83-89. doi: 10.1016/j.fitote.2017.04.008.

58. Raina K., Kumar S., Dhar D., Agarwal R. Silibinin and colorectal cancer chemoprevention: a comprehensive review on mechanisms and efficacy - J. Biomed. Res. 2016, Nov., 30(6), 452-465. doi: 10.7555/JBR.30.20150111.

59. Ramasamy K., Agarwal R. Multitargeted therapy of cancer by silymarin - Cancer Lett. 2008, Oct 8, 269(2), 352-362.

60. Razavi B.M., Karimi G. Protective effect of silymarin against chemical-induced cardiotoxicity - Iran. J. Basic. Med. Sci. 2016, Sep., 19(9), 916-923.

61. Sagar S.M. Future directions for research on *Silybum marianum* for cancer patients - Integr. Cancer Ther. 2007, Jun., 6(2), 166-173.

62. Sati J., Mohanty B.P., Garg M.L., Koul A. Pro-Oxidant Role of Silibinin in DMBA/TPA Induced Skin Cancer: 1H NMR Metabolomic and Biochemical Study - PLoS One. 2016, Jul 14, 11(7), e0158955. doi: 10.1371/journal.pone.0158955.

63. Serçe A., Toptancı B.Ç., Tanrıkuş S.E., Altaş S., Kızıl G., Kızıl S., Kızıl M. Assessment of the Antioxidant Activity of *Silybum marianum* Seed Extract and Its Protective Effect against DNA Oxidation, Protein Damage and Lipid Peroxidation - Food Technol. Biotechnol. 2016, Dec., 54(4), 455-461. doi: 10.17113/ftb.54.04.16.4323.

64. Singh R.P., Agarwal R. Prostate cancer prevention by silibinin - Curr. Cancer Drug. Targets. 2004, Feb., 4(1), 1-11.

65. Singh T., Prasad R., Katiyar S.K. Therapeutic intervention of silymarin on the migration of non-small cell lung cancer cells is associated with the axis of multiple molecular targets including class 1 HDACs, ZEB1 expression, and restoration of miR-203 and E-cadherin expression - Am. J. Cancer. Res. 2016, Jun 1, 6(6), 1287-1301.

66. Tyagi A., Bhatia N., Condon M.S., Bosland M.C., Agarwal C., Agarwal R. Antiproliferative and apoptotic effects of silibinin in rat prostate cancer cells - Prostate 2002, Nov 1, 53(3), 211-217.

67. Vaid M., Katiyar S.K. Molecular mechanisms of inhibition of photocarcinogenesis by silymarin, a phytochemical from milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.) (Review) - *Int. J. Oncol.* 2010, May, 36(5), 1053-1060.

68. Vue B., Chen Q.H. The Potential of Flavonolignans in Prostate Cancer Management - *Curr. Med. Chem.* 2016, 23(34), 3925-3950.

69. Wilasrusmee C., Kittur S., Shah G., Siddiqui J., Bruch D., Wilasrusmee S., Kittur D.S. Immuno-stimulatory effect of *Silybum Marianum* (milk thistle) extract - *Med. Sci. Monit.* 2002, 8(11), 439-443.

70. Won D.H., Kim L.H., Jang B., Yang I.H., Kwon H.J., Jin B., Oh S.H., Kang J.H., Hong S.D., Shin J.A., Cho S.D. In vitro and in vivo anti-cancer activity of silymarin on oral cancer - *Tumour. Biol.* 2018, May, 40(5), 1010428318776170. doi: 10.1177/1010428318776170.

71. Zhang Y., Ge Y., Ping X., Yu M., Lou D., Shi W. Synergistic apoptotic effects of silibinin in enhancing paclitaxel toxicity in human gastric cancer cell lines - *Mol. Med. Rep.* 2018, Aug., 18(2), 1835-1841. doi: 10.3892/mmr.2018.9129.

72. Zhang Y., Peng Y.B., Chen X.Z., Song L.Y. [Bioactive lignans from *Silybum marianum*] - *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2016, May, 41(9), 1654-1657. doi: 10.4268/cjcmm20160915.

73. Zhu X.X., Ding Y.H., Wu Y., Qian L.Y., Zou H., He Q. Silibinin: a potential old drug for cancer therapy - *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2016, Jul 18, 1-8.