

Aktuální poznatky ve výzkumu silymarinu a jeho komponent

Jan Soukop, Rostislav Večeřa

Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Silymarin, standardizovaný extrakt z plodu *Silybum marianum*, je osvědčeným přírodním doplňkem stravy, jenž je využíván k podpoře léčby řady patologických stavů organismu. Metformin podávaný se silymarinem může zmírnit rozvoj jaterní steatózy, zejména v prediabetickém stavu. Fenofibrát v kombinaci se silymarinem může snížit lipoperoxidaci a expresi CYP2E1 (a tím i produkci ROS), což přispívá ke snížení rizika rozvoje komplikací steatózy v játrech. Mechanismus jeho hypolipidemického působení nespočívá v aktivaci PPAR α receptorů (jak je tomu například u fibrátů), ale pravděpodobně ve snížení absorpce cholesterolu ze střeva (což působí i jeho polymerní frakce) nebo zvýšené expresi cytochromů P450 zapojených do metabolismu a vylučování cholesterolu. Upregulace transportních proteinů ABCG5 a ABCG8 silymarinem a n-3 PUFA snižuje hladinu triglyceridů a celkového cholesterolu, což může působit preventivně v rozvoji metabolických poruch vyvolaných hypertriglyceridemií. Uvedené závěry *in vivo* studií ukazují pozitivní působení silymarinu (ať už jeho komponent, nebo celku) na organismus v rámci prevence nebo podpůrné léčby řady onemocnění včetně metabolického syndromu.

Klíčová slova: přírodní polyfenoly, silymarin, silybin, isosilybin, silychristin, silydianin, taxifolin.

Recent advances in research of Silymarin and its components

Silymarin, a standardized extract from the *Silybum marianum* fruit, is a proven natural food supplement that is used to support the treatment of a number of pathological conditions of the organism. Metformin administered with silymarin may reduce the development of hepatic steatosis, especially in the prediabetic state. Fenofibrate in combination with silymarin can reduce lipoperoxidation and CYP2E1 expression (and thus ROS production) which contributes to reducing the risk of developing complications of steatosis in the liver. Mechanism of its hypolipidemic effect does not work via activation of PPAR α receptors (as it does in the case of fibrates), but probably in the reduction of cholesterol absorption from the intestine (which is also the effect of its polymer fraction) or in the increased expression of cytochromes P450 involved in the metabolism and excretion of cholesterol. Upregulation of transport proteins ABCG5 and ABCG8 by silymarin and n-3 PUFA reduces the level of triglycerides and total cholesterol, which can act preventively in the development of metabolic disorders caused by hypertriglyceridemia. The stated conclusions of *in vivo* studies show a positive effect of silymarin (whether its component or whole) on the organism in the prevention or supportive treatment of a number of diseases, including metabolic syndrome.

Key words: natural polyphenols, silymarin, silybin, isosilybin, silychristin, silydianin, taxifolin.

Úvod

Silymarin je přírodním doplňkem stravy zpopularizovaným zejména svými pozitivními účinky v játrech. Mechanismy působení tohoto extraktu však nejsou zcela objasněny, zejména proto, že se pozitivní účinky připisovaly především jedné látce – silybinu. Další komplikací pak byla obtížná separace

jednotlivých látek apod. S vývojem nových separačních metod je postupně umožňováno podrobnější studium samotného komplexu silymarinu a jeho polyfenolických komponent.

Silymarin

Silymarin je extraktem plodů ostropestřce mariánského *Silybum marianum*. Jedná se

o směs flavonolignanů, především silybinu, isosilybinu, silychristinu, isosilychristinu, silydianinu, taxifolinu a jiných, dosud nedostatečně probádaných fenolických sloučenin, často označovaných jako polymerní frakce (PF) (1). S výjimkou silydianinu existují všechny flavonolignany v silymarinu ve formě diastereomerů v různých poměrech. Například silybin

A/B je v silymarinu zastoupen v poměrovém rozmezí 4:6–3:7 silybinu A ku silybinu B (2).

V dnešní době se stále můžeme setkat s literaturou, která neuvádí úplný flavonolignanový profil extraktu, což má za následek problémy s reprodukovatelností výsledků. Složení silymarinu závisí na různých faktorech, jako jsou klimatické podmínky pro růst a vývoj rostliny, variace samotné rostliny či rozdíly v metodách zpracování (3). Vzhledem k širokému využití silymarinu v praxi je však vhodné shrnout i nová zjištění týkající se působení celého extraktu. Kromě široké škály studií hepatoprotektivních účinků je silymarin spojován s tématem prevence a léčby nádorových onemocnění. Směs flavonolignanů zde může napomáhat se snížením nežádoucích účinků bez toho, aniž by byla ovlivněna účinnost protinádorové terapie (4).

Výzkumem silymarinu se zabýval i náš Ústav farmakologie lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, konkrétně ve spojení s metabolismem lipidů a metabolickým syndromem. Naše výsledky naznačují, že polymerní frakce silymarinu je farmakologicky aktivní a disponuje pozitivními účinky na metabolismus lipidů a antioxidační stav na modelech vysokého exogenního příjmu cholesterolu a tuků u zdravých potkanů. Polymerní frakce snižuje cholesterol v játrech, působí proti vzniku jaterní steatózy, pozitivně upravuje profil lipoproteinů v plazmě (snižuje VLDL-C, zvyšuje poměr HDL-C/VLDL-C a zlepšuje antioxidační stav v cirkulaci) (5). V naší další studii (6) byl hodnocen vliv silymarinu a jeho PF na absorpci cholesterolu u zdravých potkanů na dietě s vysokým obsahem cholesterolu. Střevní absorpce cholesterolu byla měřena metodou duálního izotopového poměru plazmy, která určuje procento absorpce cholesterolu z poměru dvou značených dávek cholesterolu, jedné podané intragastricky (značené ^{14}C) a jedné intravenózně (značené ^3H). Silymarin i PF významně snížily absorpci cholesterolu u těchto potkanů a způsobily významný pokles plazmatického a VLDL cholesterolu a obsahu cholesterolu a triglyceridů (TAG) v játrech. Tyto výsledky naznačují, že inhibice absorpce cholesterolu způsobená silymarinem a jeho PF frakcí by mohla být mechanismem přispívajícím k pozitivním změnám v profilu plazmatických lipoproteinů a obsahu lipidů

v játrech. Další naše studie přinesla závěry ukazující na to, že silymarin pozitivně ovlivňuje plazmatický profil lipoproteinů nejen prostřednictvím snížení absorpce cholesterolu ze střeva (6), ale pravděpodobně i prostřednictvím up-regulace ABC transportérů (ABCG5 a G8) spojených s metabolismem lipidů (7). Dále bylo zjištěno, že hypolipidemické účinky silymarinu pravděpodobně nejsou zprostředkovány cestou aktivace PPAR α receptorů (8), jako je tomu u léčiv ze skupiny fibrátů.

Další naše studie byly uskutečněny na neobězných hereditárních hypertriglyceridemických (HHTg) potkanech pocházejících z potkanů kmene Wistar vyselektovaných v IKEMu. Tento akceptovaný model metabolického syndromu vykazuje inzulinovou rezistenci, hyperinzulinemii, hypertenzi, metabolické poruchy a známky oxidačního stresu (9). Porovnání účinnosti různých léčivých forem silymarinu: standardizovaného extraktu silymarinu, mikronizovaného silymarinu a silymarinu ve formě fytozomů na dyslipidemii a akumulaci tuku v játrech u HHTg potkana, jsme studovali v další práci (10). Silymarin významně snížil plazmatické hladiny TAG, celkového cholesterolu a výrazně zvýšil hladinu HDL cholesterolu, a to zejména ve formě fytozomů. Navíc bylo zjištěno zvýšení proteinové exprese cytochromů P450 zapojených do metabolismu a vylučování cholesterolu (CYP7A1 a CYP4A). Tyto změny by mohly být částečně zodpovědné za hypolipidemické působení silymarinu. Zajímavé výsledky přinesla studie, která kombinovala podávání silymarinu s n-3 polynenasycenými mastnými kyselinami (n-3 PUFA) u HHTg potkana (11). Tato dieta výrazně snížila koncentraci sérových triglyceridů v krvi, celkový cholesterol a neesterifikované mastné kyseliny a také ektopickou akumulaci lipidů v kosterním svalstvu. Došlo i k významnému zvýšení exprese transportérů ABCG5 a ABCG8. Naše zjištění naznačují, že by

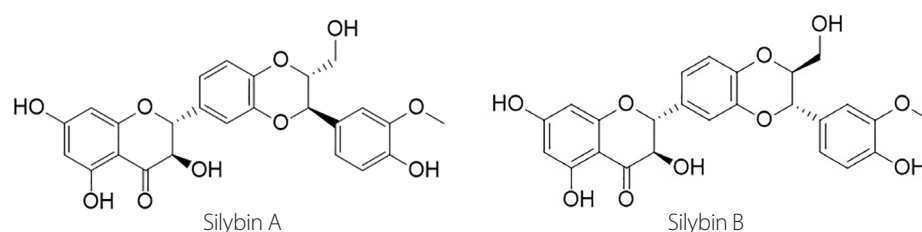
tato kombinovaná dieta mohla být použita v prevenci metabolických poruch vyvolaných hypertriglyceridemií.

Výsledky naší další práce (12) ukazují na prospěšné působení silymarinu, který může pozitivně (podávaný společně s metforminem) modulovat poruchy charakteristické pro jaterní steatózu u prediabetického modelu HHTg potkana. Ve srovnání s monoterapií metforminem kombinovaná terapie se silymarinem významněji zlepšila metabolismus lipidů v játrech a snížila obsah neutrálních lipidů a lipotoxických meziproduktů. Tato duální terapie také snížila metabolismus kyseliny arachidonové a jejích prozánětlivých metabolitů v játrech, což vedlo ke zmírnění zánětlivých procesů a zmírnění oxidačního stresu v tomto orgánu. Všechny tyto patologické metabolické vlivy se významně podílejí na rozvoji inzulinové rezistenci, která je pozadím jaterní steatózy a úzce souvisí s rozvojem diabetu 2. typu. Souhrnně lze říci, že aditivní účinek silymarinu v léčbě metforminem může zmírnit, a dokonce zabránit rozvoji jaterní steatózy, zejména v prediabetickém stavu. Poslední publikované závěry našich experimentů (13) naznačují, že společné podávání fenofibrátu a silymarinu sice nepřineslo významnější přínos pro hypolipidemické účinky fenofibrátu, ale snížená lipoperoxidace a genová exprese CYP2E1 přispěla k poklesu prozánětlivých aktivit a produkce ROS. Tímto mechanismem by mohlo dojít ke snížení rizika rozvoje komplikací jaterní steatózy. Tyto údaje poskytují důležité nové poznatky o možné podpůrné terapii jaterní steatózy spojené s hypertriglyceridemií a metabolickým syndromem u HHTg potkana.

Silybin

Silybin, také nazývaný silibinin, je hlavní účinnou a nejvíce zastoupenou složkou extraktu plodů ostropestřce mariánského *Silybum marianum*. Tvoří 50–70 % obsahu to-

Obr. 1. Strukturální vzorce diastereomerů silybinu A a silybinu B



hoto extraktu. V přírodě lze silybin nalézt ve dvou formách, tzv. diastereomerech. Jedná se o Silybin A a Silybin B, jejichž molekuly se liší, kromě rozdílu v chiralitě, i ve fyzikálně-chemických vlastnostech (14).

V historii výzkumu se zpravidla veškeré účinky silymarinu připisovaly právě silybinu, kvůli jeho majoritnímu zastoupení v komplexu. Nově se účinky připisují celkovému komplexu silymarinu, neboť je známo, že za působení extraktu zodpovídá nejen silybin, ale i ostatní, v něm zastoupené, komponenty. Farmakologická aktivita navíc závisí i na chiralitě daných molekul, kdy optické uspořádání může hrát zásadní roli ve funkci látky (3). Příkladem může být studie z roku 2005, kde byl pozorován vliv silymarinu na aktivitu estrogenového receptoru, za který byl zodpovědný hlavně silybin B, naopak silybin A a ostatní flavonolignany tento receptor neovlivnily (15).

Jedna z našich studií (16) byla zaměřena na působení směsi obou diastereomerů silybinu podávaných v dietě s vysokým obsahem cholesterolu a tuků, na expresi jaterního CYP2C6, který je považován za protějšek lidského CYP2C9. Naše výsledky ukazují, že silybin významně zvyšuje aktivitu a expresi na úrovni mRNA u tohoto cytochromu P450. Vzhledem k tomu, že právě CYP2C9 hraje u člověka poměrně důležitou roli v metabolismu řady léčiv (warfarin, diklofenak aj.), nelze zcela vyloučit, že silybin může mít určitý potenciál ovlivnit hladiny těchto léků, zejména za patologických podmínek spojených s metabolickým syndromem.

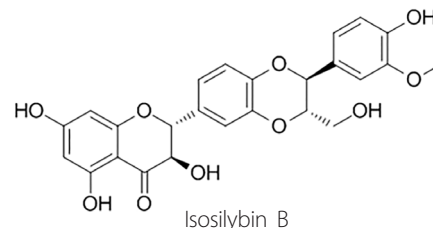
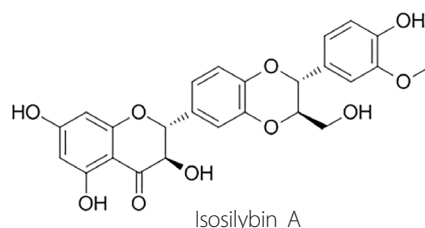
Silybin A

Silybin A je jedním ze dvou diastereomerů silybinu, a jak už bylo zmíněno, oproti silybinu B je jeho výskyt v extraktu nižší (2). Soudobá literatura zaměřená na studium silybinu se spíše zaměřuje na silybin B, který, kromě jeho vyššího zastoupení v silymarinu, byl v některých studiích označen jako účinnější agens v mechanismech spojených s ochranou buněk před nežádoucími účinky řady toxických látek (17).

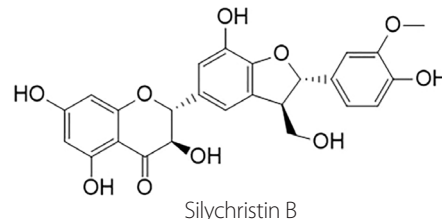
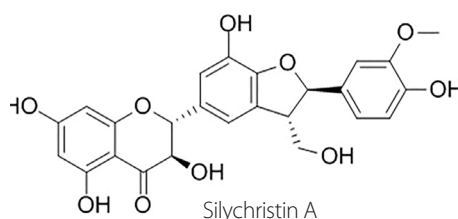
Silybin B

V souvislosti se silybinem B byla v roce 2022 publikována studie poukazující na schopnost obou diastereomerů snížit cytotoxicitu cis-

Obr. 2. Strukturální vzorce diastereomerů isosilybinu



Obr. 3. Strukturální vzorce diastereomerů silychristinu



platiny na buněčných liniích HT22. Ve studii prokázal silybin B vyšší účinnost. Ve stejné studii byla dále pozorována schopnost silybinu B inhibovat apoptózu vyvolanou cisplatinou. Autoři zmiňují, že cisplatinu je schopna vyvolat buněčnou smrt cestou aktivace JNK/p38 signalizační kaskády, kterou je, dle autorů, silybin B schopný částečně inhibovat (17–19).

Isosilybin

Diastereomery isosilybinu jsou izolované formy v pevném skupenství. Literatura uvádí, že v silymarinovém extraktu bývá cca 5 % isosilybinu (20), v poměrovém rozmezí 2,4:1–3,2:1 isosilybinu A ku isosilybinu B (2).

Isosilybin je poměrně málo prostudovanou sloučeninou, která však může být poměrně slibnou účinnou látkou, která působí podpůrně v léčbě řady onemocnění. Současná literatura zmiňuje například vliv isosilybinu na lipidový metabolismus ovlivněním aktivity jaderných receptorů PPAR γ a AMP-aktivované proteinkinázy v HepG2 buňkách (21).

Silychristin

Diastereomery silychristinu jsou v silymarinu druhou nejvíce zastoupenou složkou v poměru cca 95:5 silychristinu A ku silychristinu B (22). Poměrně náročná separace silychristinu do nedávna znemožňovala studium jeho účinků (23).

Silychristin, stejně jako ostatní flavonolignany obsažené v silymarinu, má antioxidační vlastnosti. Oproti silybinu je schopnost

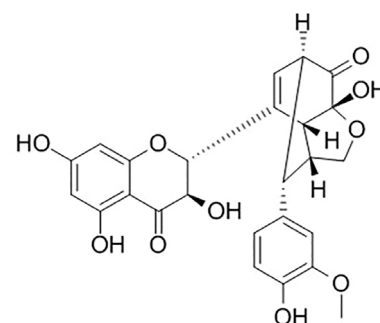
silychristinu vychytávat některé radikály až 14krát vyšší (24).

Kromě antioxidačních vlastností, může být silychristin, konkrétně silychristin A, nápomocný i v podpoře léčby diabetu druhého typu (T2DM). Studie z roku 2020 pozorovala významný vliv silychristinu A na zvýšení množství GLP-1 (glucagon-like peptide 1) v buněčné linii GLUTag. Ve studii byla pozorována aktivace signalizační kaskády Nrf2-HO-1/SOD2 závislá na estrogením receptoru α , a tím snížení četnosti apoptózy. Rovněž došlo k upregulaci produkce GLP-1 (25).

Silydianin

Silydianin, na rozdíl od ostatních flavonolignanů obsažených v silymarinu, je přítomen ve formě pouze jednoho diastereomeru. Jedná se o sloučeninu, která je v silymarinu většinou obsažena z 5–10 %. Oproti ostatním flavonolignanům se odlišuje svojí neobvyklou bicyklickou strukturou (26).

Obr. 4. Strukturální vzorec silydianinu



Dosavadní literatura zaměřující se na mechanismy působení silydianinu v organismu není rozsáhlá, avšak je známo, že tento flavonolignan v závislosti na dávce působí v *in vitro* podmínkách antioxidačně na úrovni neutrofilů (27).

Taxifolin

Taxifolin, někdy nazývaný dihydroquercetin, patří do skupiny flavonoidů. Společně s koniferolem je taxifolin klíčovým pro syntézu silybinu (28). V silymarinu zpravidla bývá, oproti ostatním komponentám, relativně málo zastoupen (1–2 %) a jeho úloha v komplexu není zcela objasněna (29, 30).

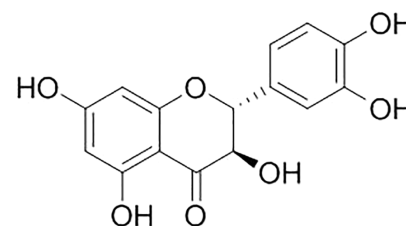
V případě izolovaného taxifolinu byly zkoumány jeho účinky ve spojení s inhibicí kumulace amyloidu beta (A β), který je zodpovědný za rozvoj Alzheimerovy choroby. Ve studii porovnávali působení taxifolinu s účinkem ostatních izolovaných flavonolignanů v porovnání s působením celého silymarinového komplexu. Pomocí transmisní elektronové mikroskopie byla pozorována inhibice kumulace A β taxifolinem. V rámci této studie byl podobný výsledek pozorován i u silymarinu, ve kterém měl taxifolin 1,2 % zastoupení, což bylo o něco méně, než použitého izolátu (2,2 %, čistota 99,6 %) (31).

Závěr

Silymarin je poměrně často předmětem studia, vzhledem k jeho hepatoprotektivním, hypolipidemickým a dalším prospěšným účinkům. Výsledky našich *in vivo* studií ukazují, že:

- Mechanismus jeho hypolipidemického působení nespočívá v aktivaci PPAR α receptorů (jak je tomu například u fibrátů), ale pravděpodobně ve snížení absorpce cholesterolu ze střeva (takto působí i jeho polymerní frakce) nebo zvýšené expresi cytochromů P450 CYP7A1 a CYP4A, které jsou zapojeny do metabolismu a vylučování cholesterolu.
- Dalším možným mechanismem se jeví upregulace transportních proteinů ABCG5 a ABCG8 při podávání diety s obsahem silymarinu a n-3 PUFA. Při něm došlo k významnému snížení sérových TAG a celkového cholesterolu. Výsledky experimentálních prací naznačují, že by tato kombinovaná dieta mohla působit určitou prevencí v rozvoji metabolických poruch vyvolaných hypertriglyceridemií.
- Silymarin podávaný s metforminem může zmírnit nebo dokonce zabránit rozvoji jaterní steatózy, zejména v prediabetickém

Obr. 5. Strukturální vzorec taxifolinu



stavu. Fenofibrát v kombinaci se silymarinem může snížit lipoperoxidaci a expresi CYP2E1 (a tím i produkci ROS). Tímto mechanismem by mohlo dojít ke snížení rizika rozvoje komplikací jaterní steatózy.

Aktuálně není k dispozici mnoho publikací, které by byly zaměřeny na působení jednotlivých diastereomerů flavonolignanů obsažených v silymarinu, ačkoliv některé práce potvrzují vyšší účinnost jednoho diastereomeru nad druhým. V každém případě můžeme konstatovat, že působení silymarinu (ať už jeho komponent, nebo celku) na organismus v rámci prevence nebo i podpůrné terapie řady onemocnění je většinou pozitivní, patologický stav spojený s pandemicky se vyskytujícími metabolickým syndromem nevyjímaje.

Podpořeno grantem IGA_LF_2022_006.

LITERATURA

1. Pourová J, et al. The Effect of Silymarin Flavonolignans and Their Sulfated Conjugates on Platelet Aggregation and Blood Vessels *Ex Vivo*. *Nutrients* 2019;11(10).
2. Petrásková L, Káňová K, Biedermann D, Kren V, Valentová K. Simple and Rapid HPLC Separation and Quantification of Flavonoid, Flavonolignans, and 2,3-Dehydroflavonolignans in Silymarin. *Foods* 2020;9(2):116.
3. Chambers CS, et al. The silymarin composition... and why does it matter???. *Int. Food Res.* 2017;100:339-353.
4. Koltai T, Fliegel L. Role of Silymarin in Cancer Treatment: Facts, Hypotheses, and Questions. *J. Evid. Based Integr. Med.* 2022;27. doi:10.1177/2515690X211068826/FORMAT/EPUB.
5. Škottová N, et al. Effects of polyphenolic fraction of silymarin on lipoprotein profile in rats fed cholesterol-rich diets. *Pharmacol. Res.* 2003;47(1):17-26.
6. Sobolová L, Škottová N, Večeřa R, Urbánek K. Effect of silymarin and its polyphenolic fraction on cholesterol absorption in rats. *Pharmacol. Res.* 2006;53(2):104-112.
7. Vecera R, Zacharova A, Orolin J, Škottova N, Anzenbacher P. The effect of silymarin on expression of selected ABC transporters in the rat. *Vet. Med. (Praha)* 2011;56(2):59-62.
8. Orolin J, et al. Hypolipidemic effects of silymarin are not mediated by the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Xenobiotica* 2007;37(7):725-735.
9. Zicha J, et al. Hereditary hypertriglyceridemic rat: a suitable model of cardiovascular disease and metabolic syndrome? *Physiol. Res.* 2006;55 Suppl 1(SUPPL. 1). doi:10.3354/PHYSIOL-RES.930000.55.S1.49.
10. Poruba M, et al. Positive effects of different drug forms of silybin in the treatment of metabolic syndrome. *Physiol. Res.* 2015;64(Suppl 4):507-512.
11. Poruba M, et al. The effect of combined diet containing n-3 polyunsaturated fatty acids and silymarin on metabolic syndrome in rats. *Physiol. Res.* 2019;68(Suppl 1):39-50.
12. Hüttl M, et al. The Beneficial Additive Effect of Silymarin in Metformin Therapy of Liver Steatosis in a Pre-Diabetic Model. *Pharmaceutics* 2021;14(1).
13. Večeřa R, et al. Beneficial Effect of Fenofibrate and Silymarin on Hepatic Steatosis and Gene Expression of Lipogenic and Cytochrome P450 Enzymes in Non-Obese Hereditary Hypertriglyceridemic Rats. *Cur. Issues Mol. Biol.* 2022;44(5):1889-1900.
14. Bijak M. Silybin, a Major Bioactive Component of Milk Thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.) – Chemistry, Bioavailability, and Metabolism. *Molecules* 2017;22(11).
15. Plíšková M, et al. Effects of silymarin flavonolignans and synthetic silybin derivatives on estrogen and aryl hydrocarbon receptor activation. *Toxicology* 2005;215(1-2):80-89.
16. Večeřa R, et al. Silybin affects the liver microsomal CYP2C6 in HHTg rats. *Biomed. Pap. Med. Fac.* 2013;157(1):60-64.
17. Wang X lu, et al. Silybin B exerts protective effect on cisplatin-induced neurotoxicity by alleviating DNA damage and apoptosis. *J. Ethnopharmacol.* 2022; 288:114938.
18. Wang X, et al. Berberine-photodynamic therapy sensitizes melanoma cells to cisplatin-induced apoptosis through ROS-mediated P38 MAPK pathways. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2021; 418:115484.
19. Yang Q, et al. PINK1 Protects Auditory Hair Cells and Spiral Ganglion Neurons from Cisplatin-induced Ototoxicity via Inducing Autophagy and Inhibiting JNK Signaling Pathway. *Free Radic. Biol. Med.* 2018;120:342-355.
20. Seršef F, Vencel T, Annus J. Silymarin and its components scavenge phenylglyoxylic ketyl radicals. *Fitoterapia* 2006;77(7-8):525-529.
21. Liu X, et al. Isosilybin regulates lipogenesis and fatty acid oxidation via the AMPK/SREBP-1c/PPAR α pathway. *Chem. Biol. Interact.* 2022;368:110250.
22. Biedermann D, et al. Silychristin: Skeletal Alterations and Biological Activities. *J. Nat. Prod.* 2016;79(12):3086-3092.
23. Křenek K, Marhol P, Peikerová, Křen V, Biedermann D. Preparatory separation of the silymarin flavonolignans by Sephadex LH-20 gel. *Int. Food Res. J.* 2014;65(PA):115-120.
24. Viktorová J, et al. Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Multidrug Resistance Modulation Activity of Silychristin Derivatives. *Antioxidants* 2019;8(8):303.
25. Wang J, et al. Silychristin A activates Nrf2-HO-1/SOD2 pathway to reduce apoptosis and improve GLP-1 production through upregulation of estrogen receptor α in GLUTag cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2020;881:173236.
26. Biedermann D, et al. Oxidation of flavonolignan silydianin to unexpected lactone-acid derivative. *Phytochem. Lett.* 2019;30:14-20.
27. Zielińska-Przyjemka M, Wiktorowicz K. An *in vitro* study of the protective effect of the flavonoid silydianin against reactive oxygen species. *Phytother. Res.* 2006;20(2): 115-119.
28. Lv Y, et al. Spatial organization of silybin biosynthesis in milk thistle (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.). *Plant Journal* 2017;92(6):995-1004.
29. Vostálová J, et al. Skin protective activity of silymarin and its flavonolignans. *Molecules* 2019;24(6).
30. Zholobenko A, Modriansky M. Silymarin and its constituents in cardiac preconditioning. *Fitoterapia* 2014;97:122-132.
31. Sato M, et al. Structure-activity relationship for (+)-taxifolin isolated from silymarin as an inhibitor of amyloid β aggregation. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2013;77(5):1100-1103.