

УДК 615.036.8

DOI 10.34014/2227-1848-2023-1-50-62

ПРИМЕНЕНИЕ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДОСТАВКЕ СИЛИБИНА В ПЕЧЕНЬ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Ч.С. Павлов¹, Т.А. Туранкова¹, Д.Л. Варганова²

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Россия;

² ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, г. Ульяновск, Россия

Цель работы – оценить эффективность и безопасность липосомальных технологий в терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на примере активного действующего вещества силибина («Липолив»).

Материалы и методы. Проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, одобренное этическим комитетом. В исследование были включены 111 участников в возрасте 18–65 лет с диагнозом НАЖБП. Длительность терапии препаратом «Липолив» (группа терапии) или идентичным плацебо (контрольная группа) составляла 12 нед., дозировка препарата – 1 капсула в сутки. У пациентов оценивались показатели эффективности: активность стеатогепатита (АСТ, АЛТ), выраженность стеатоза печени (транзистентная эластография с контролируемым параметром затухания ультразвуковой волны), качество жизни (шкала SF-36) – и безопасности: нежелательные явления. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 1.2.0.

Результаты. В группе терапии в конце лечения отмечено достоверное снижение показателей АЛТ ($p < 0,001$) и АСТ ($p < 0,001$) и уменьшение стеатоза ($p < 0,001$). Выявлено достоверное улучшение показателей общего физического и душевного благополучия в обеих группах с достоверными различиями между группами ($p < 0,001$). Нежелательных реакций и прерывания терапии отмечено не было.

Выводы. Эффективность применения силибина, синтезированного с применением липосомальных технологий («Липолив»), в терапии пациентов с НАЖБП нашла подтверждение в достоверном снижении показателей активности стеатогепатита, улучшении качества жизни, уменьшении выраженности стеатоза. Препарат продемонстрировал высокий профиль безопасности.

Ключевые слова: липосомальные технологии, НАЖБП, силибин, контролируемый параметр затухания.

Введение. В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний печени. Распространенность НАЖБП в мире составляет от 11,2 % до 37,2 %, а среди пациентов с метаболическим синдромом и ожирением – от 12,6 % до 30,4 % [1]. По оценочным данным, практически четверть населения планеты страдает НАЖБП [2], а высокая частота этого заболевания делает его ведущим фактором развития гепатоцеллюлярной карциномы в США и Европе [3]. В связи с вышесказанным вопрос поиска эффективного способа терапии и своевременной профилактики прогресси-

вания данного заболевания является крайне актуальным.

В настоящее время во всем мире проводится огромное количество клинических исследований препаратов для терапии НАЖБП [4]. Важным аспектом всех современных исследований является поиск эффективного препарата с высокой биодоступностью, минимальным количеством побочных эффектов и таргетным воздействием, что стало возможным благодаря появлению новых технологий, в частности связанных с доставкой препаратов. Одной из таковых является липосомальная технология в доставке препаратов с гепатотропным эффектом.

Липосомальная технология стала активно использоваться в медицине с конца XX в. [5]. Липосомы представляют собой современную систему нанодоставки биологически активных соединений. При изменении состава двухслойной фосфолипидной оболочки липосом происходит изменение не только их подвижности и формы, но и физико-химических свойств. Химический состав обеспечивает инкапсулированную доставку гидрофильных молекул в водном ядре, увеличивая возможность проникновения молекул через липофильные мембраны, липидный бислой захватывает липофильные препараты, увеличивает их растворимость в биологических жидкостях [6]. Кроме того, липосомы позволяют улучшить доставку к тканям-мишеням и гидрофобных молекул, повышая биораспределение в тканях, снижая возможную токсичность биологически активных веществ. Использование липосомальной технологии способствует усилению терапевтического эффекта лекарственного препарата.

В одной из современных работ, посвященных изучению гепатотропных препаратов, отмечено положительное действие препаратов на основе силимарина на показатели функции печени [7]. Силимарин – собирательное название флаволигнанов (1,5–3,0 %) плодов расторопши пятнистой. Основным компонентом этого комплекса является силибин, или силибинин (на его долю приходится 60–70 %) [8]. Силимарин обладает антиоксидантной активностью, ингибируя свободные радикалы, повреждающие клеточные мембраны и вызывающие липопероксидацию [9]. Кроме того, силимарин усиливает активность глутатиона печени, увеличивает синтез белка в гепатоцитах, стимулирует активность РНК-полимеразы I [10], поддерживает целостность мембраны гепатоцитов и препятствует проникновению токсичных веществ или ксенобиотиков. Были получены данные, что силимарин уменьшает инсулинорезистентность у пациентов с циррозом печени и сахарным диабетом 2-го типа [11].

На отечественном рынке единственным гепатотропным препаратом, синтезированным с использованием липосомальной техно-

логии и содержащим активные вещества плодов расторопши, является «Липолив».

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность липосомальных технологий в терапии неалкогольной жировой болезни печени на примере активного действующего вещества силибина («Липолив»).

Материалы и методы. Проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование на базе ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ сотрудниками кафедры терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Протокол исследования согласован с правилами ICH GCP, Хельсинкской декларацией Международной медицинской ассоциации и действующими нормативными требованиями, одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. В период с 07.09.2020 по 21.09.2020 в исследование последовательно было включено 111 участников (61 мужчина и 50 женщин), подписавших добровольное информированное согласие.

Критериями включения были следующие: возраст от 18 до 65 лет; диагноз НАЖБП, верифицированный с использованием клинических данных, данных анамнеза, УЗИ печени, транзитной эластографии с контролируемым параметром затухания ультразвуковой волны (CAP), биохимического анализа крови (повышенная активность АСТ и АЛТ; сахарный диабет 2-го типа, ИМТ > 25 кг/м²).

Критериями исключения являлись наличие вирусного гепатита В и/или С, ВИЧ-инфекции, избыточное потребление алкоголя (более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г – для женщин), наличие вторичного стеатоза печени, наследственных заболеваний, беременности.

Всем участникам были даны стандартные рекомендации по питанию и образу жизни. Участники не принимали дополнительных препаратов, снижающих активность стеатогепатита.

До включения в исследование участники амбулаторно проходили скрининговое исследование, в частности УЗИ брюшной полости,

транзиентную эластографию с CAP, биохимический анализ крови. После завершения скрининга участники были рандомизированы с помощью компьютерной программы в одну из двух групп: группу терапии, пациенты которой получали липосомальный силибин («Липолив») – 1 капсулу в сутки, и контрольную группу, где применялось идентичное плацебо – 1 капсула в сутки в течение 12 нед.

Эффективность терапии оценивалась по изменению следующих параметров: уровня активности стеатогепатита по данным лабораторных исследований; выраженности стеатоза печени по данным транзиентной эластографии с CAP; качества жизни.

Метод транзиентной эластографии с функцией контролируемого параметра затухания ультразвуковой волны – неинвазивный метод диагностики, предназначенный для измерения жесткости печени в килопаскалях, имеющий высокую чувствительность и специфичность, сопоставимую с биопсией печени [12], – был выбран с целью определения наличия и степени выраженности стеатоза печени. Для количественной оценки стеатоза с помощью контролируемого параметра затухания анализируется мера ослабления ультразвука, которая соответствует уменьшению амплитуды ультразвуковых волн по мере их распространения через печень. Технология основана на оценке ультразвуковых сигналов, полученных с помощью устройства FibroScan (ультразвуковая виброуправляемая переходная эластография) [13]. Контролируемый параметр затухания измерялся с помощью зонда M на частоте 3,5 МГц и глубине от 25 до 65 мм или с помощью зонда XL, предназначенного для людей с избыточным весом, на глубине от 35 до 75 мм. Достоверность измерений обеспечивалась: 1) проведением 10 и более измерений; 2) интерквартильным диапазоном/медианой (IQR/med) менее 30 % при эластографии; 3) произведением более 60 % удачных измерений. В исследовании использовались следующие значения отсечения для оценки стеатоза печени: стеатоз 1 степени – до 259,4 дБ/м, стеатоз 2 степени – до 268 дБ/м, стеатоз 3 степени – 280 дБ/м [14–16].

Качество жизни оценивалось с использованием валидированной анкеты SF-36 для оценки качества жизни. Опросник SF-36 состоит из 36 пунктов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Все шкалы формируют два показателя: общее душевное и общее физическое благополучие. Компьютерная интерпретация результатов тестирования основана на показателях, выраженных в процентах: 0–20 % – низкий показатель качества жизни; 21–40 % – пониженный показатель качества жизни; 41–60 % – средний показатель качества жизни; 61–80 % – повышенный показатель качества жизни; 81–100 % – высокий показатель качества жизни.

Безопасность терапии оценивалась по наличию, характеру и интенсивности (степени тяжести) нежелательных явлений в период приема «Липолива», по динамике жизненно важных показателей.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 1.2.0 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). В качестве количе-

ственной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов с 95 % доверительным интервалом (ОШ; 95 % ДИ). При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента. При сравнении

количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона.

Результаты. Общая сравнительная характеристика групп исследования представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и ИМТ.

Таблица 1
Table 1

Описательная статистика участников
Descriptive statistics of study participants

Показатель Parameter	Группа терапии Experimental group	Группа контроля Control group
Число участников, абс. (%) Number of study participants, abs. (%)	81 (73)	30 (27)
Половой состав, муж./жен., абс. (%) Gender (M/F), abs (%)	44 (72,13)/37 (74)	17 (27,87)/37 (74)
	p=0,825 (критерий χ^2 Пирсона) p=0,825 (Pearson's chi-square test)	
Возраст, Me (Q1–Q3), лет Age, Me (Q1–Q3), y.o.	53 (49–60)	54 (52–58)
	p=0,543 (U-критерий Манна – Уитни) p=0,543 (Mann–Whitney U test)	
ИМТ перед терапией, M \pm SD, кг/м ² BMI at baseline, M \pm SD	31 \pm 1	31 \pm 1
	p=0,507 (t-критерий Стьюдента) p=0,507 (Student's t-test)	

Показатели АЛТ и АСТ определялись перед терапией и после ее окончания. На этапе рандомизации, т.е. перед началом терапии, показатели АЛТ (рис. 1, табл. 2) и АСТ (рис. 2, табл. 3) в группах исследования не имели статистически значимых различий (p=0,194 и

p=0,104 соответственно). По окончании терапии статистически значимое снижение показателей, свидетельствующее об улучшении функции печени, наблюдалось в обеих группах, при этом различия между группами отмечались по обоим показателям (p<0,001).

Таблица 2

Table 2

Динамика показателя АЛТ в зависимости от терапии

Therapy-specific ALT dynamics

Группа исследования Study group	Этапы наблюдения Stages of observation				p
	До терапии Before treatment		В конце терапии After treatment		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Группа контроля Control group	90	87-98	54	42-62	<0,001*
Группа терапии Experimental group	94	86-109	35	27-39	<0,001*
p	0,194		<0,001*		

Примечание. Здесь и далее: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Note. Hereinafter: * – the differences are significant ($p < 0,05$).

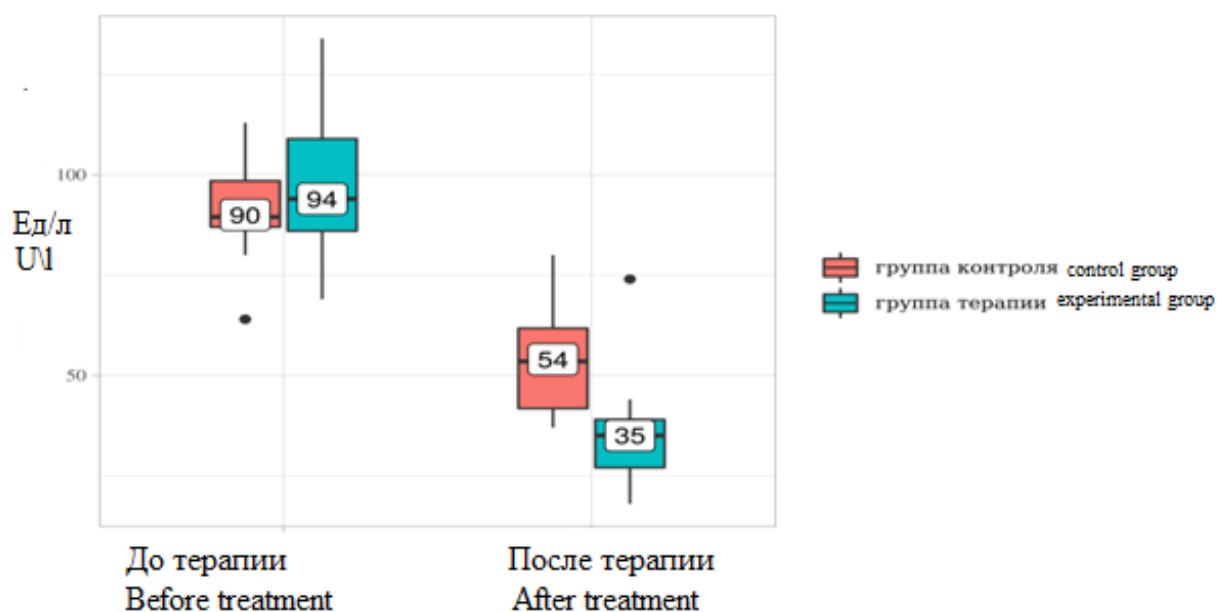


Рис. 1. Анализ динамики АЛТ

Fig. 1. ALT dynamics

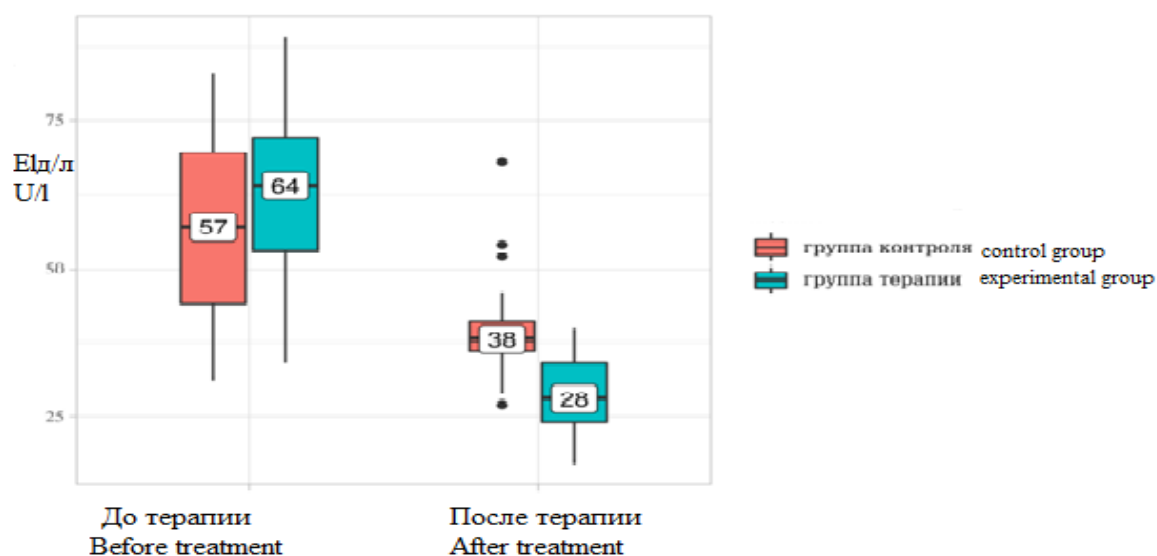


Рис. 2. Анализ динамики АСТ

Fig. 2. AST dynamics

Таблица 3
Table 3

Динамика показателя АСТ в зависимости от терапии
Therapy-specific AST dynamics

Группа исследования Study group	Этапы наблюдения Stages of observation				p
	До терапии Before treatment		В конце терапии After treatment		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Группа контроля Control group	57	44-70	38	36-41	<0,001*
Группа терапии Experimental group	64	53-72	28	24-34	<0,001*
p	0,104		<0,001*		

В ходе исследования выраженность стеатоза оценивалась при помощи транзистентной эластографии с контролируемым параметром затухания ультразвуковой волны (рис. 3, табл. 4). При сравнении показателя САР значимых различий между группами ни на этапе

рандомизации, ни в конце терапии выявлено не было ($p=0,474$; $p=0,209$ соответственно). Однако проведение терапии препаратом «Липолив» способствовало достоверному уменьшению стеатоза ($p<0,001$).

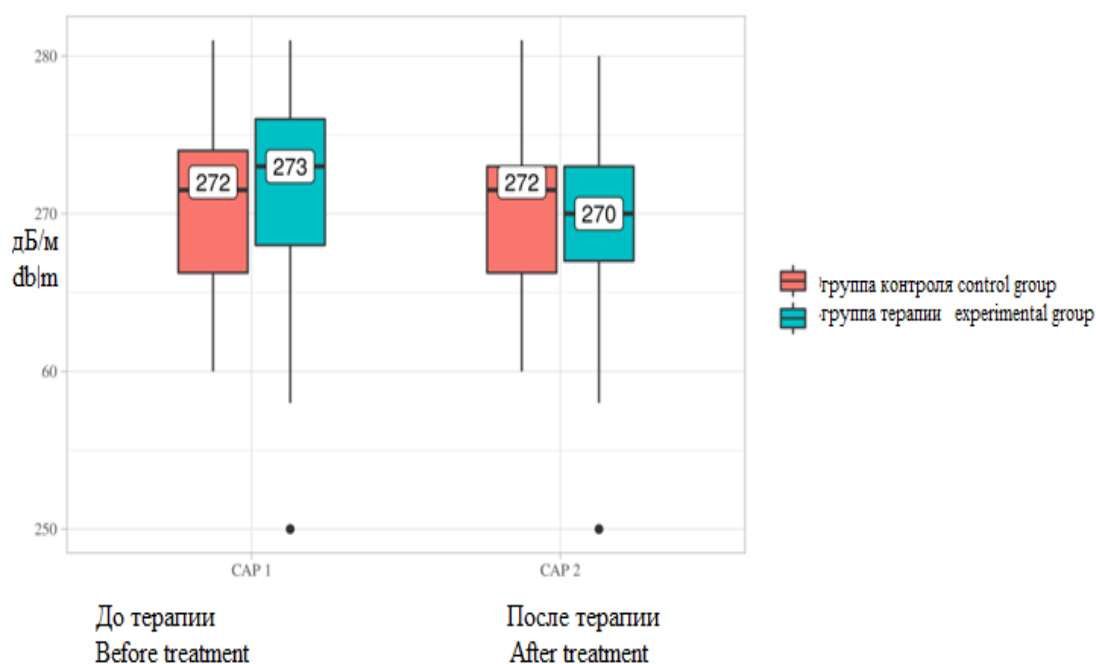


Рис. 3. Анализ динамики CAP в зависимости от терапии

Fig. 3. CAP dynamics

Таблица 4
Table 4

Динамика показателя CAP в зависимости от терапии
Therapy-specific CAP dynamics

Группа исследования Study group	Этапы наблюдения Stages of observation				p
	До терапии Before treatment		В конце терапии After treatment		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Группа контроля Control group	272	266-274	272	266-273	0,149
Группа терапии Experimental group	273	268-276	270	267-273	<0,001*
p	0,474		0,209		

При анализе качества жизни было получено статистически значимое улучшение показателя общего физического благополучия по шкале SF-36 в конце терапии в обеих груп-

пах ($p < 0,001$) (рис. 4, табл. 5), а также показателя общего душевного благополучия ($p < 0,001$) (рис. 5, табл. 6), с достоверным преимуществом в группе терапии.

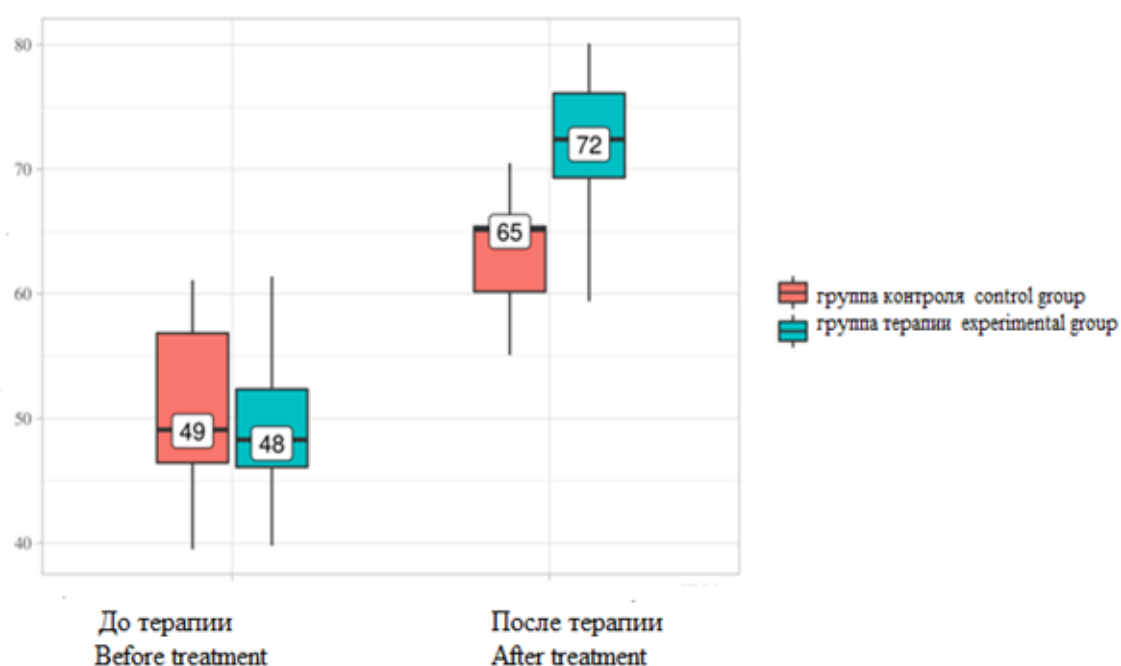


Рис. 4. Анализ динамики показателя качества жизни с помощью опросника SF-36 в экспериментальной и контрольной группах по шкале общего физического благополучия

Fig. 4. Changes in the quality of life index according to SF-36 questionnaire in the experimental and control groups (physical well-being scale)

Таблица 5
Table 5

Динамика показателя качества жизни по шкале общего физического благополучия (опросник SF-36) в группах сравнения

Changes in the quality of life index according to SF-36 questionnaire in the experimental groups (physical well-being scale)

Группа исследования Study group	Этапы наблюдения Stages of observation				p
	До терапии Before therapy		В конце терапии After therapy		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Группа контроля Control group	49	46-57	65	60-65	<0,001*
Группа терапии Experimental group	48	46-52	72	69-76	<0,001*
p	0,39		<0,001*		-

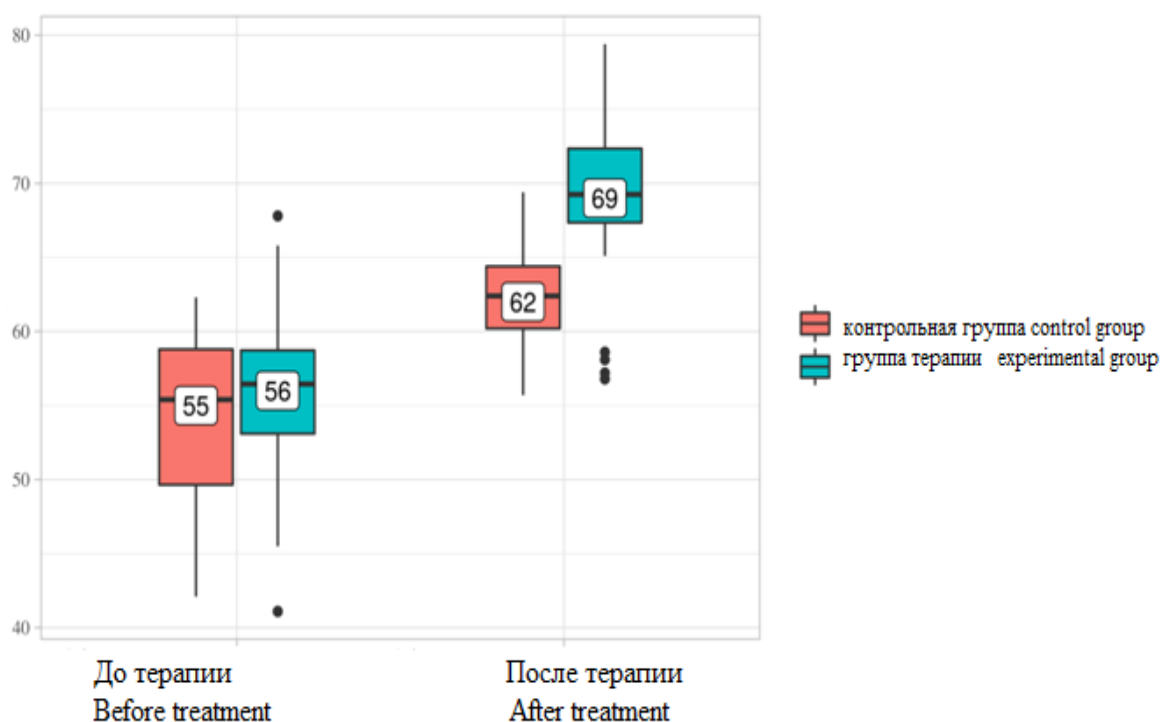


Рис. 5. Анализ динамики показателя качества жизни с помощью опросника SF-36 в экспериментальной и контрольной группах по шкале общего душевного благополучия

Fig. 5. Changes in the quality of life index according to SF-36 questionnaire in the experimental and control groups (mental well-being scale)

Таблица 6
Table 6

Динамика показателя качества жизни по шкале общего душевного благополучия (опросник SF-36) в группах сравнения

Changes in the quality of life index according to SF-36 questionnaire in the experimental groups (mental well-being scale)

Группа исследования Study group	Этапы наблюдения Stages of observation				p
	До терапии Before therapy		В конце терапии After therapy		
	Me	Q1-Q3	ME	Q1-Q3	
Группа контроля Control group	55	50-59	62	60-64	<0,001*
Группа терапии Experimental group	56	53-59	69	67-72	<0,001*
p	0,426		<0,001*		

В ходе исследования ни у одного участника не было отмечено нежелательных реакций. Ни один пациент не отказался от участия в исследовании. Все участники принимали препараты в соответствии с данными инструкциями и не пропускали прием дозы.

Обсуждение. В ходе проведенного исследования были получены убедительные данные о нормализации и снижении показателей активности стеатогепатита и улучшении качества жизни на фоне приема препарата силибина, синтезированного с применением липосомальных технологий. Несмотря на то что по результатам исследования не было отмечено связи приема препарата со снижением массы тела, получено достоверное уменьшение выраженности стеатоза по результатам транзиторной эластографии с функцией CAP в группе терапии, что является крайне важным параметром, требующим дальнейшего исследования возможности применения препарата. В опубликованных ранее работах отмечалось уменьшение фиброза печени на фоне приема силимарина при НАЖБП у 22 % пациентов по сравнению с 6 % в контрольной группе [17]. Использование липосомальной технологии при увеличении длительности курса терапии открывает новые перспективы для дальнейшего изучения влияния силимарина на фиброз

печени. Препарат имеет высокий профиль безопасности, что подтверждено отсутствием нежелательных явлений.

При плановом обследовании перед вакцинацией, проведенном по завершении исследования, у 14 пациентов из группы терапии и 5 пациентов контрольной группы были выявлены антитела к новой коронавирусной инфекции. При ретроспективном анализе удалось установить, что пациенты с ранее верифицированной НАЖБП переболели COVID-19 за 1–3 мес. до включения в исследование (медиана – 51 день); заболевание протекало по типу ОРЗ. У данной группы пациентов было отмечено снижение показателей активности цитолиза, что при отсутствии группы сравнения в настоящее время не может считаться достоверным и требует дальнейшего изучения.

Заключение. Применение препарата «Липолив» в терапии НАЖБП позволяет добиться нормализации показателей функции печени, уменьшить выраженность стеатоза печени, улучшить качество жизни пациентов. Применение препарата у пациентов в комплексной терапии после перенесенной новой коронавирусной инфекции и его влияние на фиброз печени требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Павлов Ч.С., Туранкова Т.А., Варганова Д.Л.

Сбор, планирование эксперимента, обработка материала: Туранкова Т.А., Варганова Д.Л.

Статистическая обработка данных: Туранкова Т.А., Варганова Д.Л.

Анализ и интерпретация данных: Павлов Ч.С., Туранкова Т.А., Варганова Д.Л.

Написание и редактирование текста: Павлов Ч.С., Туранкова Т.А., Варганова Д.Л.

Литература

1. *Dufour J.F., Scherer R., Balp M., McKenna S.J., Janssens N., Lopez P., Pedrosa M.* The global epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and associated risk factors – A targeted literature review. *Endocrine and Metabolic Science.* 2021; 3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2021.100089>.
2. *Huang D.Q., El-Serag H.B., Loomba R.* Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18: 223–238. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00381-6>.
3. *White D.L., Kanwal F., El-Serag H.B.* Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10: 1342–1359.
4. ClinicalTrials.gov. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=naflid&term=&cntry=&state=&city=&dist> (дата обращения: 18.10.2022).

5. *Bulbake U., Doppalapudi S., Kommineni N., Khan W.* Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics*. 2017; 9 (2): 12. DOI: 10.3390/pharmaceutics9020012.
6. *Lee Y., Choi S.Q.* Quantitative analysis for lipophilic drug transport through a model lipid membrane with membrane retention. *Eur J Pharm Sci*. 2019; 134: 176–184. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.04.020.
7. *Zhong S., Fan Y., Yan Q., Fan X., Wu B., Han Y., Zhang Y., Chen Y., Zhang H., Niu J.* The therapeutic effect of silymarin in the treatment of nonalcoholic fatty disease: A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (49): e9061. DOI: 10.1097.
8. *Bijak M.* Silybin, a Major Bioactive Component of Milk Thistle (*Silybum marianum* L. Gaernt.) – Chemistry, Bioavailability, and Metabolism. *Molecules*. 2017; 22 (11): 1942. DOI: 10.3390/molecules22111942.
9. *Taleb A., Ahmad K.A., Ihsan A., Qu J., Lin N., Hezam K., Koju N., Hui L., Qilong D.* Antioxidant effects and mechanism of silymarin in oxidative stress induced cardiovascular diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018; 102: 689–698.
10. *Vargas-Mendoza N., Madrigal-Santillán E., Morales-González A.* Hepatoprotective effect of silymarin. *World J Hepatol*. 2014; 6 (3): 144–149. DOI: 10.4254/wjh.v6.i3.144.
11. *Voroneanu L., Nistor I., Dumea R., Apetrii M., Covic A.* Silymarin in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Res*. 2016; 2016: 5147468. DOI: 10.1155/2016/5147468.
12. *Широкова Е.Н., Павлов Ч.С., Карасева А.Д., Алиева А.М., Седова А.В., Ивашкин В.Т.* Эластография в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Вестник РАМН*. 2019; 74 (1): 5–13. DOI: 10.15690/vramn1071.
13. *Sandrin L., Oudry J., Bastard C.* Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis by Vibration-Controlled Transient Elastography (Fibroscan®). In: Takahashi H. (Ed.). *Liver Biopsy, InTech*, Chapter 19. 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/20729>.
14. *Mikolasevic I., Orlic L., Franjic N.* Transient elastography (FibroScan) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease – where do we stand? *World J Gastroenterol*. 2016; 22 (32): 7236–7251. DOI: 10.3748/wjg.v22.i32.7236.21.
15. *Castera L., Forns X., Alberti A.* Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008; 48 (5): 835–847. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.02.008.
16. *Kleiner D., Brunt E., Van Natta M.* Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 41 (6): 1313–1321. DOI: 10.1002/hep.20701.
17. *Zaman A.* Silymarin Associated with Improved Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis. *NEJM. J Watch. Gastroenterology*. 2017. URL: <https://www.jwatch.org/na44042/2017/05/09/silymarin-associated-with-improved-fibrosis-nonalcoholic> (дата обращения: 18.10.2022).

Поступила в редакцию 09.09.2022; принята 28.01.2023.

Авторский коллектив

Павлов Чавдар Савов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии Института профессионального образования, заместитель директора по научно-организационной работе Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: chpavlov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>.

Туранкова Таисия Алексеевна – ассистент кафедры терапии Института профессионального образования, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: Turankova.ta@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8441-7396>.

Варганова Дарья Леонидовна – кандидат медицинских наук, главный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Ульяновской области, врач-гастроэнтеролог, ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница. 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. III Интернационала, 7; e-mail: datich@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5745-7605>.

Образец цитирования

Павлов Ч.С., Туранкова Т.А., Варганова Д.Л. Применение липосомальных технологий в доставке силибина в печень у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 1: 50–62. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-50-62.

LIPOSOMAL TECHNOLOGIES FOR SILYBIN DELIVERY TO THE LIVER IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**Ch.S. Pavlov¹, T.A. Turankova¹, D.L. Varganova²**

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;
²Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia

The aim of the study is to evaluate the effectiveness and safety of liposomal technologies in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) using Silybin (Lipoliv) as an example.

Materials and Methods. The authors conducted a randomized placebo-controlled study approved by the ethics committee. The study included 111 subjects with NAFLD, aged 18–65. Lipoliv therapy (experimental group) or placebo therapy (control group) lasted for 12 weeks, the trial subjects received 1 capsule per day. The authors evaluated success rates, such as steatohepatitis activity (AST, ALT), severity of liver steatosis (transient elastography with controlled attenuation parameter), quality of life (SF-36 questionnaire); and safety profile: adverse events. Statistical analysis was carried out using the StatTech v. 1.2.0.

Results. The subjects of the experimental group demonstrated a significant decrease in ALT ($p < 0.001$) and AST ($p < 0.001$) levels as well as in steatosis ($p < 0.001$) after treatment. There was a significant improvement in the parameters of physical and mental well-being in both groups ($p < 0.001$). No adverse reactions or therapy interruption were noted.

Conclusion. When treating patients with NAFLD, the effectiveness of Silybin, synthesized with liposomal technologies (Lipoliv), was confirmed by a significant decrease in steatohepatitis activity, improved quality of life, and a decrease in steatosis severity. The drug demonstrated a high safety profile.

Key words: liposomal technologies, NAFLD, silybin, controlled attenuation parameter.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Pavlov Ch.S., Turankova T.A., Varganova D.L.

Experimental design, data collection and planning: Turankova T.A., Varganova D.L.

Statistical data processing: Turankova T.A., Varganova D.L.

Data analysis and interpretation: Pavlov Ch.S., Turankova T.A., Varganova D.L.

Text writing and editing: Pavlov Ch.S., Turankova T.A., Varganova D.L.

References

1. Dufour J.F., Scherer R., Balp M., McKenna S.J., Janssens N., Lopez P., Pedrosa M. The global epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and associated risk factors – A targeted literature review. *Endocrine and Metabolic Science*. 2021; 3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2021.100089>.
2. Huang D.Q., El-Serag H.B., Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18: 223–238. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00381-6>.
3. White D.L., Kanwal F., El-Serag H.B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2012; 10: 1342–1359.
4. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=naflld&term=&cntry=&state=&city=&dist> (accessed: October 18, 2022).
5. Bulbake U., Doppalapudi S., Kommineni N., Khan W. Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics*. 2017; 9 (2): 12. DOI: 10.3390/pharmaceutics9020012.

6. Lee Y., Choi S.Q. Quantitative analysis for lipophilic drug transport through a model lipid membrane with membrane retention. *Eur J Pharm Sci.* 2019; 134: 176–184. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.04.020.
7. Zhong S., Fan Y., Yan Q., Fan X., Wu B., Han Y., Zhang Y., Chen Y., Zhang H., Niu J. The therapeutic effect of silymarin in the treatment of nonalcoholic fatty disease: A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (49): e9061. DOI: 10.1097.
8. Bijak M. Silybin, a Major Bioactive Component of Milk Thistle (*Silybum marianum* L. Gaernt.) – Chemistry, Bioavailability, and Metabolism. *Molecules.* 2017; 22 (11): 1942. DOI: 10.3390/molecules22111942.
9. Taleb A., Ahmad K.A., Ihsan A., Qu J., Lin N., Hezam K., Koju N., Hui L., Qilong D. Antioxidant effects and mechanism of silymarin in oxidative stress induced cardiovascular diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2018; 102: 689–698.
10. Vargas-Mendoza N., Madrigal-Santillán E., Morales-González A. Hepatoprotective effect of silymarin. *World J Hepatol.* 2014; 6 (3): 144–149. DOI: 10.4254/wjh.v6.i3.144.
11. Voroneanu L., Nistor I., Dumea R., Apetrii M., Covic A. Silymarin in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Res.* 2016; 2016: 5147468. DOI: 10.1155/2016/5147468.
12. Shirokova E.N., Pavlov Ch.S., Karaseva A.D., Alieva A.M., Sedova A.V., Ivashkin V.T. Elastografiya v diagnostike nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni [Elastography in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease]. *Vestnik RAMN.* 2019; 74 (1): 5–13. DOI: 10.15690/vramn1071 (in Russian).
13. Sandrin L., Oudry J., Bastard C. Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis by Vibration-Controlled Transient Elastography (Fibroscan®). In: Takahashi H. (Ed.). *Liver Biopsy, InTech, Chapter 19.* 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/20729>.
14. Mikolasevic I., Orlic L., Franjic N. Transient elastography (FibroScan) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease – where do we stand? *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (32): 7236–7251. DOI: 10.3748/wjg.v22.i32.7236.21.
15. Castera L., Forns X., Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol.* 2008; 48 (5): 835–847. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.02.008.
16. Kleiner D., Brunt E., Van Natta M. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005; 41 (6): 1313–1321. DOI: 10.1002/hep.20701.
17. Zaman A. Silymarin Associated with Improved Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis. *NEJM. J Watch. Gastroenterology.* 2017. Available at: <https://www.jwatch.org/na44042/2017/05/09/silymarin-associated-with-improved-fibrosis-nonalcoholic> accessed: October 18, 2022).

Received September 09, 2022; accepted January 28, 2023.

Information about the authors

Pavlov Chavdar Savov, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Therapy, Institute of Vocational Education, Deputy Director for Scientific and Organizational Work, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8, building 2; e-mail: chpavlov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>.

Turankova Taisiya Alekseevna, Teaching Assistant, Chair of Therapy, Institute of Vocational Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya St., 8, building 2; e-mail: Turankova.ta@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8441-7396>.

Varganova Dar'ya Leonidovna, Candidate of Sciences (Medicine), Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Ulyanovsk Region, Gastroenterologist, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. 432017, Russia, Ulyanovsk, III Internatsional St., 7; e-mail: datich@ya.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5745-7605>.

For citation

Pavlov Ch.S., Turankova T.A., Varganova D.L. Primenenie liposomal'nykh tekhnologiy v dostavke silybina v pechen' u patsientov s nealkogol'noy zhirovoy boleznyu pecheni [Liposomal technologies for silybin delivery to the liver in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2023; 1: 50–62. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-1-50-62 (in Russian).