

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ, ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ЯАМ,
АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

Гар бичмэлийн эрхтэй ©

СҮХБААТАРЫН САРНАЙ

**СИЛИМАРИНЫ ЭЛЭГ ХАМГААЛАХ ҮЙЛДЛИЙГ СҮРЬЕЭГИЙН
ЭСРЭГ ЭМЧИЛГЭЭНИЙ ҮЕД СУДАЛСАН ДҮН**

Е720400 – Эм судлал

Анагаах ухааны магистрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл

Улаанбаатар хот
2015 он

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ЯАМ
АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

СҮХБААТАРЫН САРНАЙ

**СИЛИМАРИНЫ ЭЛЭГ ХАМГААЛАХ ҮЙЛДЛИЙГ СҮРЬЕЭГИЙН
ЭСРЭГ ЭМЧИЛГЭЭНИЙ ҮЕД СУДАЛСАН ДҮН**

Эрдэм шинжилгээний ажлын удирдагч:

Анагаах ухааны доктор Д.Нарантунгалаг

Эрдэм шинжилгээний ажлын зөвлөх:

Анагаах ухааны доктор, профессор Г.Чойжамц

Эрдэм шинжилгээний ажлын шүүмжлэгч:

Анагаах ухааны доктор Н.Наранбат

Улаанбаатар хот

2015 он

ТОВЧ ХУРААНГУЙ

СИЛИМАРИНЫ ЭЛЭГ ХАМГААЛАХ ҮЙЛДЛИЙГ СҮРЬЕЭГИЙН ЭСРЭГ ЭМЧИЛГЭЭНИЙ ҮЕД СУДАЛСАН ДҮН

Эмэнд мэдрэг сүрьеэгийн эмчилгээний явцад эмийн гаж нөлөө илэрч болох ба тэдгээрээс анхаарал татахуйц, өвчтөний биеийн байдлыг хүндрүүлж болохуйц гаж нөлөөний нэг нь сүрьеэгийн эсрэг эмийн шалтгаант элэгний эмгэг (СЭШЭЭ) юм. Монгол улсад 2014 оны байдлаар нийт бүртгэгдсэн халдварт өвчний 11.0%-ийг сүрьеэ өвчин эзэлж, сүрьеэгийн шинэ тохиолдол 4172 бүртгэгдсэний 200 тохиолдол нь олон эмэнд тэсвэртэй сүрьеэ байв. Нийт шинэ тохиолдлын 57.3%-ийг уушигны сүрьеэ, 42.7%-ийг уушгины бус эрхтний сүрьеэ эзлэж байна.⁽¹⁾ ДЭМБ-аас 1994 оноос зөвлөмж болгосны дагуу Монгол улс шууд хяналтат богино хугацааны эмчилгээ буюу ДОТС-д (Directly Observed Treatment of Short-course) тулгуурлан Сүрьеэтэй тэмцэх үндэсний хөтөлбөрийг боловсруулан уг хөтөлбөрийн дагуу эмийн тогтсон тунтай хослолыг (ТТХ) хэрэглэн сүрьеэ өвчнийг эмчилж эхэлсэн. Дөрвөн эмийн найрлагатай ТТХ-д рифампицин, изониазид, этамбутол, пипразинамидыг тогтоогдсон тунтайгаар савлагдсан нийлмэл найрлагатай шахмал байдаг. Сүрьеэгийн эмчилгээ эрчимт болон үргэлжлэх шат гэсэн 2 шаттай явагдана. Эрчимт шатны эмчилгээний үед дээрх 4 найрлагатай ТТХ-ыг, үргэлжлэх шатны эмчилгээнд рифампицин, изониазидаас бүрдсэн хоёр эмийн найрлагатай ТТХ-ыг 4 сарын турш хэрэглэж байна.⁽²⁾ Сүрьеэгийн эсрэг эм, ялангуяа хослуулан хэрэглэх явцад элэг хордуулах нөлөө үзүүлдэг нь олон судалгаагаар нотлогдсон.⁽³⁻⁵⁾ Сүрьеэгийн эмийн шалтгаант элэгний эмгэг (СЭШЭЭ) нь сүрьеэгийн эмчилгээний үед илэрдэг олон гаж нөлөөний нэг бөгөөд шинж тэмдэггүй трансаминазын ихсэлтээс эхлээд үхэлд ч хүргэж болзошгүй аюултай. Эмэнд мэдрэг сүрьеэ өвчтэй хүнд элэг хамгаалах эм хэрэглэх талаар эмнэлзүйн удирдамж, стандартанд заагдсан байдаг⁽²⁾ ч эмийн сонголт, тун хэрэглэх аргын талаар тодорхой заагдаагүй байгаа нь нотолгоотой шийдвэр хэрэгтэйг харуулж байна. Иймээс бид элэг хамгаалах Силимарин бэлдмэлийг сүрьеэгийн эмийн гаж нөлөөнөөс сэргийлэх зорилгоор, асуудалд шаардагдах хариуг гаргах үүднээс энэхүү судалгааг хийсэн нь цаашид элэг хордох хүндрэлээс сэргийлэх, сүрьеэгийн эсрэг эмчилгээг сүрьеэгээр өвчилсөн хүнд тасралтгүй хийлгэх, эмэнд тэсвэртэй сүрьеэгийн тархалтыг бууруулах нөхцөлийг бүрдүүлэх юм.

Судалгааны ажлын зорилго:

Сүрьеэгийн эсрэг эмчилгээ хийлгэж буй хүмүүст Силимарин хэрэглэн элэг хамгаалах үйлдлийн үр дүнг тодорхойлж, эмч нарын мэдлэгийг үнэлэхэд судалгааны ажлын зорилго оршино.

Зорилт:

1. Сүрьеэгийн эсрэг эмийн гаж нөлөөнөөс Силимарин эмийн элэг хамгаалах үйлдлийн үр дүнг судлах
2. Сүрьеэгийн эсрэг эмийн элэг хордуулах нөлөөний талаар эмч нарын мэдлэгийг үнэлэх

Судалгааны ажлын хэрэглэдэхүүн ба арга зүй:

Эмэнд мэдрэг сүрьеэгийн эсрэг эмчилгээнд хэрэглэгдэж байгаа эмийн гаж нөлөөнөөс үүсэх элэгний эмгэгээс сэргийлэх Силимарин бэлдмэлийн нөлөөллийг харьцуулах хяналттай, эмнэлзүйн өмнөх шатны туршилт судалгааг судалгааны ил аргаар хийж гүйцэтгэв. Силимарины элэг хамгаалах үйлдлийн идэвхийг эмэнд мэдрэг сүрьеэгээр оношилогдсон, сүрьеэгийн эсрэг эмчилгээ хийлгэж байгаа хүнд хэрэглэн тогтоох судалгааг 2013 оны 7 сараас 2014 оны 09 сарын хооронд Улаанбаатар хотын Сонгинохайрхан, Баянзүрх, Баянгол, Чингэлтэй, Сүхбаатар таван дүүрэгт урьд өмнө нь сүрьеэгийн эмчилгээ хийлгэж байгаагүй, судалгаанд хамрагдах шалгуур үзүүлэлтийг хангасан, 18-аас дээш насны 50 эрэгтэй, 40 эмэгтэй нийт 90 өвчтөнийг хамруулав. Силимарины элэг хамгаалах нөлөөллийг судлахдаа элэг хамгаалах эм хавсран хэрэглэсэн судалгааны 2 ($n=70$, хүйсийн харьцаа 42/28, дундаж нас 32.71 ± 13.35) болон хяналтын ($n=20$, хүйсийн харьцаа 8/12, дундаж нас 35.65 ± 10.8) гэсэн 3 бүлгийг тус тус хамруулсан.

Дескриптив-агшны судалгааг Улаанбаатар хотод өрхийн эрүүл мэндийн төвд (ӨЭМТ) ажиллаж байгаа эмч нараас асуумж аван гүйцэтгэсэн.

Судалгааны үр дүн:

Судалгаанд хамрагдсан нийт өвчтөний 17 (18.8%)-д сүрьеэгийн ЭШХ илэрсэн. Бидний судалгаанд хамрагдсан эмэгтэй 9 (22.5%), эрэгтэй 8 (16%) хүнд эмийн шалтгаант элэгний эмгэгийн шинж тэмдэг илэрсэн. Сүрьеэгийн эсрэг эмчилгээ хийж эхэлсэнээс хойш СЭШЭЭ үүссэн дундаж хоног 19 ± 9.08 байв. Элэг хамгаалах эм хэрэглэсэн судалгааны 2 бүлэгт сүрьеэгийн эмчилгээнд орохын өмнөх болон дараах биохимийн шинжилгээнд элэгний үйл ажиллагааны гол үзүүлэлтүүд болох АсАТ, АлАТ, нийт билирубин, нийт уураг зэрэг нь статистикийн магадлал бүхий

ялгаагүй буюу Силимарин эм элгийг сүрьеэгийн эмийн гаж нөлөөнөөс хамгаалсан үр дүн гарсан. Элэг хамгаалах эм хэрэглээгүй хяналтын буюу I бүлэгт сүрьеэгийн эмчилгээнд орохын өмнөх болон эмчилгээний эхний сарын биохимийн шинжилгээнд элэгний эсийн гэмтлийн гол үзүүлэлтүүд болох АсАТ, АлАТ, нийт билирубин, нийт уураг зэрэг нь статистикийн магадлал бүхий ялгаатай байв ($p < 0.05$). Нийт эмч нарын 221 нь буюу 98% нь сүрьеэгийн эсрэг эмийн элэг гэмтээх механизмыг ерөнхийдөө мэднэ гэж хариулсан ба эмч нар сүрьеэгийн эм хэрэглэж байгаа хүн элэг хамгаалах эм уух хэрэгтэй гэж үзэн Лив 52, Силимарин, Эссенциалыг голлон сонгодог байна. Учир нь эдгээр эм олдоц сайтай, үнэ хямд, чанартай гэж судалгаанд хамрагдсан эмч нар хариулсан.

Судалгаанд хамрагдсан 226 эмчийн 42.4% сонгосон элэг хамгаалах үйлдэлтэй эм нь СЭШЭЭ-ээс урьдчилан сэргийлж чадаж байгаа эсэхийг биохими, хэвлийн хэт авиан шинжилгээ болон эмнэлзүй, бодит үзлэгээр баталгаажуулдаг байна. Эмч нарын элэгний үйл ажиллагааг хянах давтамж харилцан адилгүй байна.

Дүгнэлт

1. Элэг хамгаалах Силимариныг сүрьеэгийн эсрэг эмтэй хавсран хэрэглэхэд СЭШЭЭ-ээс урьдчилан сэргийлж байна. ($p < 0.05$)
2. Эмч нарын сүрьеэгийн эсрэг эмчилгээ хийлгэж байгаа хүний элэгний үйл ажиллагааг хянах давтамж, эмийн сонголт, тугналт харилцан адилгүй байгаа нь сүрьеэгийн эсрэг эмийн элэг хордуулах нөлөө болон эмийн шалтгаант хепатитаас сэргийлэх талаарх мэдлэг дутмаг байна.

Түлхүүр үг: Элэг хамгаалах эм, сүрьеэ, сүрьеэгийн эсрэг эмийн бэлдмэл, Силимарин

HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF SILYMARIN WITH ANTI-TUBERCULOSIS TREATMENT

Background and aims:

Tuberculosis is a chronic infectious, multisystem disorder and is affecting millions globally. In 2013, an estimated 9.0 million people developed TB and 1.5 million died from the disease, 360 000 of whom were HIV-positive. Of the estimated 9 million people who developed TB in 2013, more than half (56%) were in the South-East Asia and Western Pacific Regions. Recommended standard treatment for adult TB is a regimen of isoniazid, rifampicin, ethambutol and pyrazinamide for 2 months, followed by 4 months of isoniazid and rifampicin. The first line anti-tuberculosis drugs isoniazid (INH), rifampicin (RIF) and pyrazinamide (P) continues to be the effective drugs in the treatment of tuberculosis, however, the use of these drugs is associated with toxic reactions in tissues, particularly in the liver, leading to hepatitis. In the Mongolia we use Liv 52 and Silimarin, but we don't have many studies about these drugs.

Silymarin, a standard plant extract with strong antioxidant activity obtaining from *S.marianum*, is known to be an effective agent for liver protection and liver regeneration. The aim of this study was to investigate the protective actions of silymarin against hepatotoxicity caused by standard treatment of anti-tuberculosis drugs.

Methods:

New patients diagnosed with tuberculosis are enrolled. It comprised three groups of 90 tubercular patients each receiving standard therapy DOTS as per category of the patient. One group received silymarin 175 mg twice daily, second group received identical 175 mg thrice daily as add on therapy to DOTS for 8 weeks. Liver function test and clinical changes are assessed at 2 and 4 week after initiation of the treatment. DILI from anti-tuberculosis drugs (atb-DILI) is defined as: i) a rise of alanine aminotransferase (ALT) to 2 times above normal upper limit or ii) an elevation of total bilirubin more than 2 mg/dl with or without ALT elevation. The study endpoints are the level of ALT by week 4 and the number of patients who developed atb-DILI and were analyzed by students t-test. Descriptive study was conducted to Family Group Practice of Songino-Khairhan, Bayangol, Chingeltei, Sukhbaatar and Bayanzurkh districts, which is high prevalence of tuberculosis. A face-to-face questionnaire was focusing on the effects of the anti-TB drug liver toxicity, recommendation on the usage of liver protection drugs etc

Results:

According to the medical doctors (n=221) report almost all of them has been knew the general the mechanisms of TB drugs damage the liver. Doctors opinion were need to take hepatoprotectors with antituberculosis drugs and mainly they chose Liv 52, Silymarin, Essential. The survey revealed that 42.4% of the doctors proved hepatoprotector using biochemical analysis, abdominal ultrasonography. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity (ATDH) was seen in 17 (18.8%) out of 90 patients. Average age of the ATDH case was 35.65 ± 10.8 (CL 95% 18-81) sex ratio was 22.5% in men, 16% in women. Average treatment day of the ATDH was 19 ± 9.08 . Statistical significances were no found ($p > 0.05$) between groups on pre and post-treatment liver biochemical analyzes criteria such as AST, ALT total bilirubin, and protein. However, in control group had a statistically significant difference ($p < 0.05$) total bilirubin and protein between pre and post-treatment liver biochemical analyzes criteria such as AST, ALT.

Discussion:

Doctors monitor liver function a different frequency that shows they have a lack of understanding about ATDH. Silymarin 175mg had protective effects against hepatotoxic actions of drugs used in the chemotherapy of tuberculosis in patients. Silymarin is determined the dose during anti-TB treatment and the average daily dose is 350mg.

Conclusions:

Silymarin has been found to suppress the deterioration in the hepatic functions associated with use of ATT in patients receiving DOTS; and found to be hepatoprotective. Silymarin can be recommended as an adjuvant to DOTS in tubercular patients since it attenuates the hepatotoxicity caused by ATT.

Key words: Silymarin, tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, hepatotoxicity

ГАРЧИГ

ТОВЧ ХУРААНГУЙ

ГАРЧИГ	3
ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ЖАГСААЛТ	5
ХҮСНЭГТИЙН ЖАГСААЛТ	6
ЗУРГИЙН ЖАГСААЛТ	7

БҮЛЭГ 1. УДИРТГАЛ

1.1. Судалгааны ажлын үндэслэл	8
1.2. Судалгааны ажлын зорилго	9
1.3. Судалгааны ажлын зорилт	9
1.4. Дэвшүүлж буй таамаглал	9
1.5. Судалгааны ажлын шинэлэг тал	10
1.6. Судалгааны ажлын практик ач холбогдол	10
1.7. Судалгааны ёс зүйн зөвтгөл	10
1.8. Судалгааны үр дүнг хэлэлцүүлсэн байдал	11
1.9. Судалгааны үр дүнг хэвлэн нийтлүүлсэн байдал	12

БҮЛЭГ 2. ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ

2.1. Сүрьеэгийн тархалт	13
2.2. Сүрьеэгийн эсрэг эмчилгээ	14
2.3. Элгэнд нөлөөт сүрьеэгийн эсрэг үндсэн эмүүд	17
2.4. Эмийн шалтгаант элэгний эмгэг	21
2.5. ЭШХ-ийн эмнэлзүйн илрэл, оношилгоо	22
2.6. СЭШЭЭ-ийн эмчилгээ	23
2.7. Элэг хамгаалах бэлдмэлүүд	24

БҮЛЭГ 3. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ХЭРЭГЛЭГДЭХҮҮН БА АРГА ЗҮЙ

3.1. Судалгааны ажлын хэрэглэгдэхүүн	29
3.2. Судалгааны загвар	29

3.3. Судалгааны хамрах хүрээ	32
3.4. Судалгааны материал цуглуулсан аргууд	33
БҮЛЭГ 4. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ҮР ДҮН	
4.1. Силимарин эмийн элэг хамгаалах нөлөөг судалсан нь	37
4.2. Эмч нарын СЭШХ-н талаарх мэдлэгийг үнэлсэн нь	43
БҮЛЭГ 5. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ХЭЛЦЭМЖ	47
БҮЛЭГ 6. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ДҮГНЭЛТ	57
СУДАЛГААНЫ ДҮНД ДЭВШҮҮЛЖ БУЙ САНАЛ, ЗӨВЛӨМЖ	58
СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ХЯЗГААРЛАГДМАЛ ТАЛ	59
ТАЛАРХАЛ	60
НОМ ЗҮЙ	61
ХАВСРАЛТ – 1	66
ХАВСРАЛТ – 2	70
ХАВСРАЛТ – 3	72
ХАВСРАЛТ – 4	74

НОМ 3ҮЙ

1. WHO. Global tuberculosis report 2013. .
2. WHO. Global tuberculosis report 2014.
3. ЭМХТ. Эрүүл мэндийн үзүүлэлт. . 2013.:64-71.
4. ЭМЯ. Сүрьеэгийн тусламж үйлчилгээний удирдамж. 2010:10-1.
5. Imir G. Metushi TN JU. Direct oxidation and covalent binding of Isoniazid to rodent liver and human hepatic microsomes: Humans are more like mice than rats. . Chem Res Toxicol. 2012;25:2567-76.
6. Col AC Anand LCAS LCMP. Risk factors of hepatotoxicity during anti-tuberculosis treatment. . Medical Journal Armed Forces India. 2006;62:45-9.
7. Alma Tostmann MJB REAea. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. . Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2007;23(2):192-202.
8. Наранбат.Н. Монгол улс дахь сүрьеэ өвчний тархалт, ойрын жилүүдийн хандлага. Монголын Анагаах Ухаан 2002;4(121).
9. ХӨСҮТ. Сүрьеэгийн өвчлөл тбаШгнз. 2015. .
10. Penghui Shang YX, Feiying Liu et all. Incidence, Clinical Features and Impact on Anti-Tuberculosis Treatment of Anti-Tuberculosis Drug Induced Liver Injury (ATLI) in China PLoS ONE 2011;№6(7).
11. ODP. TS. **Feasibility of a Fixed-Dose Regimen of Pyrazinamide and Its Impact on Systemic Drug Exposure and Liver Safety in Patients with Tuberculosis.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2011;56:5542-9.
12. Н.Наранбат. Сүрьеэ эдгэрдэг өвчин 2004:18-21х.
13. Lienhardt C1 CS BM, Yorke-Edwards V et all. Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial. JAMA. 2011:1415-23.
14. SSea. BB. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis . . Bulletin of the World Health Organization. 2001;79:61-8.
15. Rohit Singla SKS AMea. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. . Indian J Med Res. 2010:81-6.
16. Awodele.O EOAea. Assessing the risk of birth defects associated with exposure to fixed-dose combined antituberculous agents during pregnancy in rats. The Scientific World Journal. 2012:1-8.
17. Alma Tostmann MJB REAea. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. . Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2007;23:192-202.
18. Jussi J. Saukkonen DLC RMJ, Steven Schenker et all. . American thoracic society documents an official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis Therapy. . American journal of respiratory and critical care medicine. 2006:174.
19. M. Ohno IY IYea. Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity. INT J TUBERC LUNG DIS. 1999;4(3):256-61.
20. Yi-Shin Huang H-DC W-JSeaPotN-agaasrffad-ihH.
21. PR. D. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. . Pediatric Reports. 2011;№3(16):51-64.
22. Чүлтэмсүрэн.М. Эм судлал. . 2008:15х.
23. MD. WML. Drug-Induced Hepatotoxicity. N Engl J Med. 2003:474-85.
24. IG Metushi PC XZ, T Nakagawa and JP Uetrecht. A Fresh look at the mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity. . Clinical pharmacology & Therapeutics. 2011;89(6):911-4.
25. RP. S. British National Formulary. 2011:684.
26. T.Schaberg KR HLRffs-eoi, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. European Respiratory Journal. 1996:2026-30.
27. Jaspreet Sidana PN, Kanika Arora. Liver toxicity and hepatoprotective herbs. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 2011; 9:116-21.
28. 1991;99(2):465-71. MASMTHwlaRAM-aC.
29. Shanshan Wu YX XLeaEosmolfdattiarciCBPH.

30. Laura P. James PRM aJANA-ihDamad-.
31. С.В.Морозов ЮАК. Клиническая гепатология. 2011;12-5.
32. 2015. ЭмсаСтснТа3сб.
33. Y K Sharma HS, B L Mehra. Hepatoprotective effect of few Ayurvedic herbs in patients receiving antituberculosis treatment. Indian Journal of traditional knowledge. 2004. 391-396. .
34. Asim Maji DG, Padmanabha Rugvedi. Role of Liv.52 HB capsules in the management of hepatitis B infection: A Review. Indian Journal of Clinical Practice, 24(1), 2013.
35. Vijaya Padma VS, Shyamala Devi. Hepatoprotective Effect of Liv.52 on Antitubercular Drug-induced Hepatotoxicity in Rats. Fitoterapia. 1998.
36. Roland Diel SR, Stefanie Castell, Tom Schaberg. Tuberculosis: cost of illness in Germany. European respiratory journal. 2012; 40, 1 143-151.
37. Nancy Vargas-Mendoza EM-S ÁM-G, Jaime Esquivel-Soto,, Cesar Esquivel-Chirino MG-LyG-R, Juan A Gayosso-de-Lucio,, Morales-González JA. Hepatoprotective effect of silymarin. *World J Hepatol* 2014 March 27. 2014;6(3):144-9.
38. 398-407 SKFRSaAAoSCA.
39. Antioxidants2013;2:398-407. KPAMFRSaAAoSC.
40. Stephen J. Polyaka CMea. Identification of hepatoprotective flavonolignans from silymarin PNAS2010;PNAS | March 30 vn-.
41. 14:315-38. RGDSaS-NaEaiMCMC.
42. F. Fraschini GD DE, . Pharmacology of Silymarin. Clin Drug Invest. 2002;22(1):51-6.
43. 1999;56:1195-7. PJAtAJH-SP.
44. S.C. Pradhan CG. Hepatoprotective herbal drug sfeptcmIJMR-.
45. 2002. WWmosmp.
46. Gholamreza Karimi MV PL, Marziyeh Rashedinia, Mohammad Moshiri. "Silymarin", a Promising Pharmacological Agent for Treatment of Disease. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2011;14:308-17.
47. Frank J.Burczynski WG DNSahJCSU.
48. 2007;35:1603-10. J-WWT-HEoSotPoPaPAiRDMaD.
49. 2000. JMMMMTsmTLHTF.
50. Stephen J. Polyak PF aJ-MPHaAFoSCiHIn, 57(3):1262-71.
51. Maryam S BASA SAWPeoSillHiRA-.
52. Kenneth Flora MH HR, Kent Benner. Milk Thistle (*Silybum marianum*) for the Therapy of Liver Disease. The American Journal of Gastroenterology.1998;93(2):139-43.
53. 2005;149(1):29-41 VKDSAS-NEAABP.
54. 2005;72:1285-8. RFMTAFP.
55. Shu C-C C-HLeaHdtf-la-tdaf-yeiaTmclJTLD.
56. Энхтамир П.. ХӨСҮТ-ийн сүрьеэгийн клиникт тохиолдож буй сүрьеэгийн эмийн шалтгаант элэгний үрэвсэл тнбзэхзМАУ.
57. Julian G Chamorro JPCea. Sex e, and slow acetylator profile are the major causes of hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2013, 28:323-8.
58. Marsuki O.A FARMParfoa-td-ihIMSMJ, 688-93.
59. Mona Botros KASTDR, The test of time, The clinical biochemist reviews. 2013, 34(3), 117-130.
60. Дэлгэр Т ЖН, Байгаль Б. Вирус гепатит. Монголын анагаах ухаан. 1987. 2(62), а.
61. Sheikh A. Tasduq KP SK, Rinku Bhat, Rakesh K. Johri. Biochemical manifestations of anti-tuberculosis drugs induced hepatotoxicity and the effect of silymarin. Hepatology Research2005.31:132-5.
62. Vinay Kumar SK MCeaHaosfddsaa-tdIJoPT-.
63. Mahmood Rasool JI AMeaHEoSmsaGgGiCAPSE-BCaAM.
64. Sude Eminzade FU, Fikret V Izzettin. Silymarin protects liver against toxiv effects of anti-tuberculosis drugs in experimental animals. Nutrition & Metabolism. 2008;5.