



УКРАЇНА

(19) UA (11) 88671 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/355 (2009.01)

A61K 47/36

A61K 47/26

A61K 9/20

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ТОКСИЧНОГО МЕДИКАМЕН-
ТОЗНОГО ГЕПАТИТУ, ВИКЛИКАНОГО ТУБЕРКУЛОСТАТИКАМИ, НА ОСНОВІ КВЕРЦЕТИНУ

1

2

(21) а200708809

(22) 31.07.2007

(24) 10.11.2009

(46) 10.11.2009, Бюл.№ 21, 2009 р.

(72) ЛУК'ЯНЧУК ВІКТОР ДМИТРОВИЧ, ШПУЛІНА
ОЛЬГА ОЛЕКСАНДРІВНА, ТИЩЕНКО РУСЛАН
ОЛЕКСІЙОВИЧ, КОБИЛІНСЬКА ВАЛЕНТИНА ІВА-
НІВНА, БЕЗПАЛЬКО ЛЮДМИЛА ВАСИЛІВНА, ША-
ЛАМАЙ АНАТОЛІЙ СЕВАСТ'ЯНОВИЧ, УСЕНКО
ВІКТОР ФЕДОРОВИЧ, СОВА ЄВГЕН ОЛЕКСАНД-
РОВИЧ(73) ЗАКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО НАУ-
КОВО-ВИРОБНИЧИЙ ЦЕНТР "БОРЩАГІВСЬКИЙ
ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД"

(56) UA 47328 A, 17.06.2002

UA 50472 A, 15.10.2002

UA 50471 A, 15.10.2002

UA 57275 A, 16.06.2003

UA 59819 A, 15.09.2003

UA 63301 A, 15.01.2004

UA 68617 A, 15.08.2004

WO 0015237 A1, 23.03.2000

US 2004/0132816 A, 08.07.2004

US 6280728 B1, 28.08.2001

Фармацевтичний журнал, 1981, № 4, с. 59-61

Фармацевтичний журнал, 1996, № 2, с. 35-40

Український медичний альманах, № 4, 1999, с.
176-181(57) 1. Гепатопротекторний засіб для профілактики
та лікування токсичного медикаментозного гепати-
ту, викликаного туберкулоstaticами та їх комбіна-
ціями, на основі біофлавоїду в таблетованій лікар-
ській формі, який відрізняється тим, що як
біофлавоїд вибрано кверцетин [2-(3,4-
дигідроксифеніл)-3',5',7'-тригідрокси-4Н-1-
бензопіран-4-он дигідрат], при цьому таблетована
лікарська форма має такий склад:

кверцетин [2-(3,4- дигідроксифеніл)-3',5',7'- тригідрокси-4Н-1-бензопіран-4-он дигідрат]	40 мг
пектин яблучний чи цитрусовий	400 мг
глюкоза моногідрат	373 мг.

2. Гепатопротекторний засіб для лікування токсич-
ного медикаментозного гепатиту, викликаного ту-
беркулоstaticами та їх комбінаціями, за п. 1, який
відрізняється тим, що додатково містить в табле-
тованій лікарській формі:

цукор	160 мг
магнію стеарат	5 мг
тальк	5 мг
ароматизатор апельсиновий по- рошковий	17 мг.

Винахід відноситься до медицини, а саме - до
гепатопротекторного засобу для профілактики та
лікування токсичного медикаментозного гепатиту,
викликаного терапією протитуберкульозними за-
собами.

Медикаментозні ураження печінки є однією з
актуальних проблем сучасної гепатології і хіміоте-
рапії в цілому [1-3]. Препаратами, які найчастіше
викликають токсичний медикаментозний гепатит є
туберкулоstaticи, зокрема рифампіцин, ізоніазид
та піразинамід, оскільки для адекватного консер-
вативного лікування туберкульозу ці препарати

застосовуються довгостроково та у комбінаціях.
Такий режим фармакотерапії формує напруження
функціонування ферментних систем, порушення
обмінних процесів та біохімічного стану печінки,
яка метаболізує протитуберкульозні засоби, що, в
результаті, й обумовлює розвиток токсичного ме-
дикаментозного гепатиту [4-8].

За даними літератури [9-11] частота виник-
нення токсичного гепатиту, викликаного засто-
суванням рифампіцину, ізоніазиду та піразинаміду,
становить 20% і більше, що робить актуальною
розробку препарату для високоефективної й без-

(13) C2

(11) 88671

(19) UA

печної фармакокорекції цього небезпечного патологічного стану.

На сьогодні для корекції лікарських уражень печінки найпоширенішими гепатопротекторами є гептрал, метіонін, карсил, ессенціале, урсосан, глутоксим, берлітрон 300ОД. До цієї ж групи відносять також препарати тваринного і рослинного походження: сирепар, лів-52, хофітол, гепабене, а також коферменти, що сприяють синтезу печінкових клітин і відновленню порушених функцій печінки [12-14]. Однак деякі препарати не здатні одночасно ефективно коригувати детоксикуючу та екскреторну функції печінки, порушення яких займають центральне місце в патогенезі токсичного медикаментозного гепатиту; багато лікарських засобів мають цілу низку побічних ефектів і нерідко викликають ускладнення фармакотерапії.

Відомий також гепатопротекторний засіб для профілактики та лікування медикаментозного гепатиту, викликаного туберкулоstaticами та їх комбінаціями - засіб рослинного походження біофлавоноїдного ряду - силі' бор у таблетованій формі (виробництва ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", м. Харків, Україна). Відомий засіб є класичним гепатопротектором і широко використовується в комплексному лікуванні гепатитів різного походження [21-23].

Однак, незважаючи на існуючий значний арсенал гепатотропних препаратів, що позитивно впливають на функціонування гепатоцитів при медикаментозних ураженнях, відомий засіб, як і всі інші, наведені вище засоби далеко не завжди забезпечують бажану ефективність та безпеку лікування при медикаментозному гепатиті, спровокованому туберкулоstaticами.

В основу винаходу покладено задачу створення такого гепатопротекторного засобу для профілактики та лікування токсичного медикаментозного гепатиту, викликаного терапією протитуберкульозними засобами, в якому шляхом вибору гепатопротектору на основі біофлавоноїда кверцетину, забезпечилася б фармакологічна корекція токсичного медикаментозного гепатиту, викликаного терапією відомими протитуберкульозними засобами.

Поставлена задача досягається тим, що в гепатопротекторному засобі для профілактики та лікування токсичного медикаментозного гепатиту, викликаного туберкулоstaticами та їх комбінаціями на основі біофлавоноїду в таблетованій лікарській формі, згідно з винаходом, як біофлавоноїд вибрано кверцетин-[2-(3,4-дигідроксифеніл)-3',5',7'-тригідрокси-4Н-1-бензопіран-4-он дигідрат], при цьому таблетована форма має такий склад:

кверцетин-[2-(3,4-дигідроксифеніл)-3',5',7'-тригідрокси-4Н-1-бензопіран-4-он дигідрат]	40мг;
пектин яблуковий чи цитрусовий	400мг;
глюкоза моногідрат	373м.

Доцільно, щоб гепатопротекторний засіб для профілактики та лікування токсичного медикаментозного гепатиту, викликаного туберкулоstaticами та їх комбінаціями додатково містив в таблетованій лікарській формі:

цукор	160мг;
магнію стеарат	5мг;
тальк	5мг;

ароматизатор апельсиновий порошковий 17мг. Введення кверцетину-[2-(3,4-дигідроксифеніл)-3',5',7'-тригідрокси-4Н-1-бензопіран-4-он дигідрату] (далі - кверцетину) в таблетованій лікарській формі, до складу якої входять біофлавоноїд кверцетин, основні допоміжні активні речовини - глюкози моногідрат та пектин яблуковий чи цитрусовий, які спільно дозволяють досягти терапевтичного ефекту, що забезпечить фармакологічну корекцію токсичного медикаментозного гепатиту, викликаного терапією відомими протитуберкульозними засобами.

Застосування для таблетування препарату допоміжних речовин цукру, магнію стеарату, тальку та ароматизатору цитрусового порошкового дозволяє приймати препарат перорально, попередньо його розжовуючи.

Більшість фармакологічних ефектів кверцетину-[2-(3,4-дигідроксифеніл)-3',5',7'-тригідрокси-4Н-1-бензопіран-4-он дигідрату] (далі - кверцетину) визначаються здатністю його впливати на окремі біомолекулярні механізми функціонування клітин та тканин і, насамперед, на активацію перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), на утворення вільних радикалів, активацію лізосомальних протеолітичних ферментів, на порушення синтезу вторинних мессенджерів (циклічних нуклеотидів, інозитолфосфату) та інших, які відповідають за розвиток патологічних процесів на клітинному рівні і, які в результаті, приводять до поліорганичних патологій [15].

Найбільш вивченими фармакологічними ефектами кверцетину є антиоксидантний, протизапальний, імуномодулюючий, антикоагулянтний, мембраностабілізуючий, антиагрегантний, гіполіпідемічний та інші ефекти. При цьому, за звичай, слід виділити його гепатопротекторні властивості.

Наявність в складі препарату поряд з кверцетином глюкози та пектину, як відомо з попередніх досліджень [16, 17], дозволяє покращити розчинність цього важко розчинного біофлавоноїда і, одночасно, підвищити його біодоступність. В експерименті було показано, що антиоксидантна дія кверцетину значно зростає при спільному застосуванні з глюкозою [18]. З іншої сторони, наявність в складі препарату пектину дає дозвіл характеризувати цей засіб як сорбантиоксидантом, властивості якого є досить суттєвим фактором забезпечення його детоксикантної дії. В свою чергу, це є надзвичайно важливою терапевтичною властивістю препарату кверцетину як гепатопротектора для профілактики та лікування токсичного медикаментозного гепатиту.

Засіб, який заявляється, передбачає інтрагастральне введення таблетованої форми препарату «Кверцетин» у дозі 200мг/кг 1 раз на добу в якості гепатопротектора при токсичному медикаментозному гепатиті, спровокованому тривалим застосуванням монопрепаратів рифампіцину, ізоніазиду, піразинаміду та їх комбінацій.

В основі теоретичного обґрунтування доцільності застосування біофлавоноїду кверцетину при досліджуваній формі гепатиту лежать дані літератури [15-20]. Крім того, обґрунтуванням послужили результати власних комплексних експерименталь-

них досліджень, які вказують на високу фармако-терапевтичну ефективність кверцетину у вигляді таблеток при токсичному медикаментозному гепатиті, спровокованому туберкулоstaticами.

Дослідження виконані на 56 статевозрілих білих безпородних щурах обох статей в лабораторії кафедри фармакології Луганського державного медичного університету (ЛугДМУ), сертифікованої Державним фармакологічним центром (ДФЦ) МОЗ України (посвідчення №7 від 29.09.2005р.) у повній відповідності з методичними рекомендаціями ДФЦ [24]. Тварини були розділені на 4 групи по 7 щурів у кожній: інтактну, контрольну (без лікування), дослідну (що отримували кверцетин) і групу - що отримували найближчий аналог силібор. Дослідження виконані з дотриманням принципів Гельсінської декларації щодо гуманного відношення до тварин.

Токсичний гепатит моделювали шляхом інтра-гастрального введення комбінації засобів протитуберкульозної фармакотерапії: рифампіцину (50мг/кг) та ізоніазиду (86мг/кг) у концентрації 2% та піразинаміду (1500мг/кг) у концентрації 10% на 2% крохмальній суспензії через металевий зонд щодня протягом 28 днів [25-29]. Потенційний гепатопротектор кверцетин і референтний препарат силібор застосовували також перорально в дозах, відповідно, 200мг/кг та 165мг/кг у вигляді 5% суспензії, виготовленої на основі таблеток, щодня протягом 28 днів через 1 годину після введення туберкулоstaticів [30-32]. Контрольна група лікування не отримувала. Інтактні тварини перебували на стандартній дієті в умовах віварію ЛугДМУ та одержували гранульований корм за встановленими нормами з вільним доступом до води.

Критеріями ефективності застосування кверцетину в умовах токсичного медикаментозного гепатиту, викликаного туберкулоstaticами, слугували дані з вивчення функціонального стану печінки у форматі її детоксикуючої, екскреторної та синтетичної активності.

Гепатопротекторну активність досліджуваних гепатопротекторів вивчали за їх здатністю коригувати активність аланінамінотрансферази (АлТ), аспаратамінотрансферази (АсТ) і лужної фосфатази (ЛФ), а також нормалізувати рівень білірубину, холестерину, тригліцеридів, сечовини, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і загального білка. Всі показники визначали в сироватці крові за допомогою біохімічних наборів фірми "Human Gmb" (Німеччина).

Про стан монооксигеназної гідроксильуючої системи печінки судили за тривалістю «тіопенталового» сну при внутрішньоочеревинному введенні барбітурату у вигляді 1% водного розчину в дозі 35мг/кг [33].

Для вивчення зовнішньосекреторної функції печінки виконували в динаміці збирання жовчі шляхом катетеризації загального печінкового протоку [34, 35].

Бромсульфалеїнову пробу проводили за методом В.В. Меншикова [36] Відсоток затримки бромсульфалеїну у крові розраховували через 45 хвилин після введення барвника за формулою:

$$X = (E_3 - E_1) \cdot 100 : (E_2 - E_1),$$

де X - відсоток затримки бромсульфалеїну,
E₁ - екстинкція проби до введення барвника (проба 1),

E₂ - екстинкція проби 2 - початкова концентрація через 3хв після введення бромсульфалеїну,

E₃ - екстинкція проби 3 - концентрація бромсульфалеїну через 45хв.

Всі досліджувані параметри визначали через 24 години після останнього введення протитуберкульозних засобів і гепатопротекторів.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням критерію t Ст'юдента за допомогою програми "Statgraphics" [37].

В експерименті встановлено (див. табл. 1), що на тлі лікувально-профілактичного застосування таблетованого кверцетину (дослідна група) відбувається зменшення активності АлТ і АсТ на 18% та 25%, відповідно, у порівнянні з контролем, що свідчить про зниження процесів цитолізу у печінці в умовах токсичного медикаментозного гепатиту. Необхідно відзначити, що досліджуваний біофлавоноїд не поступається референтному препарату силібору в здатності попереджати розвиток цитолізу, про що свідчать дані, представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив кверцетину на показники синдрому цитолізу при токсичному медикаментозному гепатиті (n=7)

Група тварин	Стат. Показник	АлТ (од/л)	АсТ (од/л)
Інтактна	M ±m	58,39 1,01	130,71 3,67
Контрольна (гепатит)	M ±m P ₁	94,94 2,04 <0,001	230,84 11,68 <0,001
Дослідна (гепатит+кверцетин)	M ±m P ₁ P ₂ P ₃	77,83 4,49 <0,01 <0,05 >0,05	174,01 4,52 <0,001 <0,01 >0,05
Референтна (гепатит+силібор)	M ±m P ₁ P ₂	69,23 3,67 <0,05 <0,001	155,21 8,22 <0,05 <0,01

Примітки: 1. P₁ - у порівнянні з інтактною групою;

2. P₂ - у порівнянні з контрольною групою;

3. P₃ - у порівнянні з референтною групою.

Не менш значимим у патогенетичному відношенні показником розвитку гепатиту, а також найбільш універсальним та водночас чутливим маркером холестази є рівень білірубину. Як показали результати дослідження, представлені у табл. 2, при введенні кверцетину щурам з формою токсичного гепатиту, що моделюється, спостерігається істотне (на 24%) і вірогідне (P<0,01) зниження рівня білірубину у порівнянні з контролем, що вказує

на нормалізацію пігментоутворюючої функції печінки та попередження розвитку холестазу.

Експериментально доведено, що лікувально-профілактичне введення кверцетину зменшує активність ЛФ на 32% у порівнянні з контролем. Це

варто розцінювати як нормалізацію екскреторної функції печінки щурів з наявністю токсичного процесу під впливом досліджуваного біофлавоноїду - кверцетину.

Таблиця 2

Вплив кверцетину на низку показників синдрому холестазу при токсичному медикаментозному гепатиті (n=7)

Група тварин	Стат. показник	Загальний білірубін (мкмоль/л)	ЛФ (од/л)	Холестерин (ммоль/л)	Тригліцериди (ммоль/л)
Інтактна	M	1,83	153,24	1,37	0,53
	±m	0,04	7,37	0,04	0,02
Контрольна (гепатит)	M	2,89	287,99	2,30	1,11
	±m	0,13	17,42	0,05	0,02
	P ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Дослідна (гепатит+кверцетин)	M	2,20	196,90	1,81	0,86
	±m	0,11	8,07	0,13	0,08
	P ₁	<0,05	<0,01	<0,05	<0,01
	P ₂	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05
	P ₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Референтна (гепатит+силібор)	M	2,06	194,30	1,95	0,73
	±m	0,10	7,99	0,14	0,08
	P ₁	>0,05	<0,01	<0,01	<0,05
	P ₂	<0,01	<0,01	>0,05	<0,01

Примітка: див. таблицю 1.

Вельми важливим є те, що застосування кверцетину (дослід) реалізується значним зменшенням рівня холестерину та тригліцеридів в крові щурів з гепатитом на 21% й 23%, відповідно, у порівнянні з контролем. Це, найімовірніше, свідчить про здатність досліджуваного біофлавоноїду - кверцетину нормалізувати синтез жовчі, включаючи в цей процес надлишки холестерину, а також реалізувати деякий холеретичний ефект, за рахунок чого й знижується рівень аналізованих ліпідів у крові.

Необхідно відзначити, що гепатопротекторна ефективність кверцетину не поступається аналогічній, що реєструється при застосуванні препарату порівняння - силібору, на що вказує відсутність достовірних розходжень між всіма ідентифікова-

ними показниками в дослідній і референтній групах.

На наступному етапі дослідження були вивчені такі біохімічні показники крові, які, у відомому ступені, характеризують синтетичну функцію печінки. Отримані при цьому результати представлені в таблиці 3.

Експериментально доведено, що лікувально-профілактичне застосування таблеток кверцетину збільшує рівень сечовини на 23% у порівнянні з контролем, викликаючи, таким чином, нормалізацію її синтезу в печінці та зниження ризику розвитку аміачного отруєння в досліджуваних умовах експерименту.

Таблиця 3

Вплив кверцетину на показники синдрому печінкової недостатності при токсичному медикаментозному гепатиті (n=7)

Група Тварин	Стат. показник	Сечовина (ммоль/л)	ЛПВЩ (ммоль/л)	ЛПНЩ (ммоль/л)	Загальний білок (г/л)
1	2	3	4	5	6
Інтактна	M	6,52	1,02	0,51	77,05
	±m	0,10	0,02	0,05	1,83
Контрольна (гепатит)	M	3,85	0,54	0,95	61,85
	±m	0,32	0,02	0,04	0,50
	P ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Продовження таблиці 3

1	2	3	4	5	6
Дослідна (гепатит+кверцетин)	M	4,99	0,85	0,76	68,19
	±m	0,28	0,03	0,05	2,37
	P ₁	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05
	P ₂	<0,05	<0,001	<0,05	<0,05
	P ₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Референтна (гепатит+силібор)	M	5,02	0,95	0,61	71,19
	±m	0,44	0,08	0,07	2,31
	P ₁	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	P ₂	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01

Примітка: див. табл. 1.

Поряд з цим, лікувально-профілактичне застосування таблеток кверцетину попереджає порушення ліпідного балансу в організмі тварин з токсичним медикаментозним гепатитом, про що свідчить підвищення рівня ЛПВЩ (на 36%), які активізують фермента печінки та сприяють виведенню холестерину з організму, а також зниження рівня атерогенних ЛПНЩ (на 20%) у порівнянні з щурами контрольної групи.

Із табл. 3 видно, що при лікувально-профілактичному введенні досліджуваного потенційного гепатопротектору в таблетованій формі - кверцетину відбувається вірогідне ($P < 0,05$) збільшення рівня загального білка у порівнянні з контрольною серією, що є свідченням нормалізації білково-синтетичної функції печінки.

Відсутність вірогідно значимих розходжень у рівні всіх показників синдрому печінкової недостатності в дослідній та референтній групах ще раз підтверджує високу гепатопротекторну ефективність кверцетину, котрий не тільки не поступається класичному гепатопротектору силібору, але за більшістю показників й перевершує останній.

На наступному етапі дослідження було вивчено детоксикуючу активність/кверцетину в таблетках при токсичній дії туберкулоstaticів на організм в плані його спроможності зменшувати тривалість «тіопенталового» сну (див. рис.).

Встановлено, що при пероральному введенні кверцетину в дозі 200мг/кг має місце зменшення тривалості «тіопенталового» сну (на 67%) у порівнянні з щурами, які страждали медикаментозним гепатитом, але не отримували лікування (контроль).

Поряд з цим були вивчені показники, що безпосередньо характеризують екскреторну функцію печінки при будь-якому її захворюванні: об'єм жовчі, що секретується, та відсоток затримки бромсульфалеїну в організмі щурів в умовах експерименту, що моделюються.

Як видно з таблиці 4, досліджуваний біофлавоноїд володіє виразною здатністю підвищувати об'єм жовчі, що екскретується в умовах тривалого надходження протитуберкульозних засобів, до $1,49 \pm 0,036$, що у 2 рази перевищує аналогічний показник в контролі.

Таблиця 4

Вплив кверцетину на показники екскреторної функції печінки при токсичному медикаментозному гепатиті (n=7)

Група Тварин	Стат. показник	Об'єм жовчі (мл)	Відсоток затримки бромсульфалеїну
Інтактна	M	1,64	7,44
	±m	0,026	0,48
Контрольна (гепатит)	M	0,74	17,60
	±m	0,015	0,38
	P ₁	<0,001	<0,001
Дослідна (гепатит+кверцетин)	M	1,49	11,37
	±m	0,036	0,60
	P ₁	<0,01	0,01
	P ₂	<0,001	0,001
	P ₃	<0,05	>0,05
Референтна (гепатит+силібор)	M	1,61	9,92
	±m	0,033	0,90
	P ₁	>0,05	<0,05
	P ₂	<0,001	<0,001

Примітка: див. табл. 1.

Крім того профілактичне введення кверцетину щурам з медикаментозним гепатитом реалізується значним (на 35%) та вірогідним ($P < 0,001$) зменшенням відсотку затримки бромсульфалеїну у порівнянні з контролем, що вказує на його здатність нормалізувати рівень плазмотоку в печінці, а також інтенсифікувати процеси поглинання та виділення барвника гепатоцитами.

Таким чином, лікувально-профілактичне застосування таблеток кверцетину при токсичному гепатиті, спровокованому протитуберкульозними засобами, має виражений гепатопротекторний ефект, що реалізується за рахунок пригнічення індикаторних ферментів, зниження рівня білірубіну, холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ на тлі підвищення ЛПВЩ, стимуляції синтезу сечовини й білка, а також зменшення тривалості тіопенталового сну, відсотку затримки бромсульфалеїну в організмі та збільшення об'єму жовчі, що екскретується, результатом чого є відновлення всіх порушених функцій печінки. Все це, у кінцевому підсумку, дозволяє дійти висновку, що таблетки кверцетину є високоефективним гепатопротекторним засобом, основу механізму дії якого складає детоксикуюча активність.

Література:

- Полунина Т.Е. Лекарственные поражения печени // Лечащий врач. - 2005. - №3. - 69-72.
- Бондарев Л.С., Кписа М.М. О проблеме лекарственных гепатитов // Журнал практичного лікаря. - 2004. - №5-6. - С. 16-19.
- Буеверов А.О. Общие представления о лекарственных поражениях печени // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2002. - С. 7-10.
- Просветов Ю.В. Ускладнення внаслідок застоювання лікарських препаратів при хіміотерапії хворих на туберкульоз як проблема фтизіатрії // Український хіміотерапевтичний журнал. - 2000. - №2(6). - С. 44-45.
- Чуканов В.И., Каминская Г.О., Ливчане Э. Частота и характер побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда // Проблемы туберкулеза. - 2004. - №10. - С. 6-10.
- Side effects of antituberculous treatment / A De Maria, M Berardi, P Dignetti et al. // Thorax. - 2001. - Vol. 56. - P. 983.
- An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy / J.J. Saukkonen, D.L. Cohn, R.M. Jasmer et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2006. - Vol. 174(8). - P. 935-952.
- Inactive Hepatitis B Surface Antigen Carrier State and Hepatotoxicity During Antituberculosis Chemotherapy / B. H. Lee, W.-L. Koh, M. S. Choi et al. // Chest. - , April 1, 2005; 127(4): 1304-1311.
- Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis // Eur Respir J. - 1996. - Vol. 9. - P. 2026-2030.
- Гнедько Н.И. Медикаментозные повреждения печени у больных туберкулезом легких // Военно-медицинский журнал. - 2002. - №5. - С. 56-58.
- Лопаткина Т., Бурневич Э. Лекарственные поражения печени // Врач. - 2003. - №12. - 18-20.
- Новиков В.Е., Климкина Е.И. Возможности фармакологической протекции функций печени // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. - 2005. - №3. - С. 51-63.
- Дегтярева И. И., Скрыпник И. Н., Нейвот А. В. и др. Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени // Новые мед. технологии. - 2000. - №2. - С. 18-23.
- Минушкин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени // Лечащий врач. - 2002. - №6. - С. 55-58.
- Ковальов В.Б., Ковзан В.В., Коліна Ю.В. Механізм лікувальної дії біофлавоноїда кверцетину // Укр. мед. альманах. - 1999. - Т.2, №4. - С. 176-184.
- Максютіна Н.П. До питання про взаємодію деяких природних поліфенолів з полісахаридами // Фармац. ж. - 1981. - №4. - С. 59-61.
- Максютіна Н.П., Пилипчик Л.Б., Лукічина В.В. Вивчення взаємодії кверцетину з глюкозою у водних розчинах // Фармац. ж. - 1995. - №1. - С. 75-78.
- Максютіна Н.П., Пилипчик Л.Б. Рослинні антиоксиданти і пектини в лікуванні та профілактиці променевого уражень і детоксикації організму // Фармац. ж. - 1996. - №2. - С. 35-41.
- Белік Г.В. Досвід використання кверцетину в кардіології // Клінічна фармація. - 2005. - №2. - С. 4-7.
- Загородний М.І. Вплив кверцетину на ульцерогенний ефект диклофенаку натрію // Лікарська справа. - 2003. - №1. - С. 96-98.
- Quercetin intake and the incidence of cerebrovascular disease / Knekt P, Isotupa S, Rissanen H et al. // Eur J Clin Nutr. - 2000. - Vol. 54(5). P. 415-417.
- Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin, and hesperidin on adjuvant arthritis in rat / Guardia T, Rotelli AE, Juarez AO, Pelzer LE // Farmaco. - 2001. - Vol. 56(9). - P. 683-687.
- Modulatory effect of quercetin on azathioprine induced membrane changes in the mouse spleen / Chitra S., Devipriya S., Devi C.S., Shyamala. Indian J. // Exp. Biol. - 2001. - Vol. 39, №2. - P. 132-136.
- Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications / Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE et al. // Am J Clin Nutr. - 2001. - Vol. 74(4). - P. 418-425.
- Гордиенко А.Д. Влияние растительных гепатопротекторных субстанций на мембраностабилизирующую активность органелл клеток печени при экспериментальных токсических гепатитах // Журн. АМИ Украины. - 2000. - Т. 6, №3. - С. 587-592.
- Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / Дегтярева И. И., Скрыпник И. Н., Нейвот А. В. и др. // Новые медицинские технологии. - 2000. - №2. - С. 18-23.
- Минушкин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени // Лечащий врач. - 2002. - №6. - С. 55-58.
- Доклинические исследования лекарственных средств: Методические рекомендации / Под ред. Член-корр. АМН Украины А.В. Стефанова. - К.: Авиценна, 2002. - 567 с.

29. Скаун Н.П., Сливка Ю.И. Коррекция гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов токоферола ацетатом и рибоксином // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1992. - Т. 55, №3. - С. 52-54.

30. Сливка Ю.И. Климнюк Е.В., Табачук О.Е. О гепатотоксическом действии сочетаний пиразинамида с изониазидом и рифампицином // Проблемы туберкулеза. - 1989. - №4. - С. 39-42.

31. Гепатопротекторна ефективність експериментальної полівітамінної композиції в умовах ураження печінки щурів туберкулозостатиками / Л.Г. Бережна, А.К. Вороніна, Г.М. Шаяхметова, В.М. Коваленко // Матер. III Національного з'їзду фармакологів України. - Одеса, 2006. - С. 17.

32. Бережна Л.Г. Роль індукції цитохрому Р-450 2Е1 в патогенезі гепатотоксичності ізоніазиду: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.06 / Інститут фармакології та токсикології АМН України. - К., 2006. - 19 с.

33. Голубева М.Г. Фармакотерапевтична ефективність амізону при експериментальних токсичних гепатитах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.05 / Інститут фармакології та токсикології АМН України. - К., 2005.-20 с.

36. Вікові особливості детоксикаційної дії кверцетину при експериментальному гепатозі / І.С. Безверха, Т.М. Пантелеймонова, М.У. Заїка та ін. // Матер. III Національного з'їзду фармакологів України. - Одеса, 2006. - С. 14.

37. Експериментальна оцінка геропротекторної дії кверцетину / Т.М. Пантелеймонова, І.С. Безверха, М.У. Заїка // Матер. III Національного з'їзду фармакологів України. - Одеса, 2006. - С. 132.

38. Січанова О.В. Експериментальне обґрунтування використання силібору для профілактики інтоксикації динітроортокрезолу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.05 / Інститут фармакології та токсикології АМН України. - К., 1999. - 20 с.

39. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів: Методические рекомендации / Под ред. доктора ветеринарних наук, проф. І.Я.Коцюмбаса. - Львів: Тріада плюс, 2006. - 360 с.

40. Доклинические исследования лекарственных средств: Методические рекомендации / Под ред. член-корр. АМН Украины А.В. Стефанова. - К.: Авиценна, 2002. - 567 с.

41. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеоспазматической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств / Под ред. С.М. Дрогвоз, С.И. Сальникова, Н.П. Скаун, В.В. Слышков. - К.: ФК МЗ Украины. - 1994. - 46 с.

42. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. проф. В. В. Меньшикова. - М.: Медицина, 1971. - С. 119-120.

43. Гланц С Медико-биологическая статистика: Пер с англ. - М.: Практика, 1999. - 459 с.



Рис. Вплив кверцетину на тривалість «тіопенталового» сну у щурів з токсичним медикаментозним гепатитом.

Примітка: розходження між всіма значеннями мають вірогідний характер ($P < 0,05-0,001$).