

УДК 616.24-002.54.57-085.2.3
© Клочков О.Е., Губергриц Н.Б., 2012

ВПЛИВ УРСОЛІЗИНУ В КОМБІНАЦІЇ З ФІТОЗАСОБОМ З АРТИШОКУ КОЛЮЧОГО ГЕПАР-ПОС НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ГЛУТАТІОНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ НА ТЛІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ Клочков О.Е., Губергриц Н.Б.

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Клочков О.Е., Губергриц Н.Б. Вплив урсолізіну в комбінації з фітозасобом з артишоку колючого Гепар-ПОС на показники системи глутатіону у хворих хронічним токсичним гепатитом на тлі туберкульозу легень // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 1. – С. 36-39.

У хворих з хронічним токсичним гепатитом (ХТГ) на тлі туберкульозу легень (ТЛ) виявлений виражений дисбаланс у системі глутатіону (СГ): концентрація відновленого глутатіону й ферментів значно знижена, а окисленого глутатіону суттєво підвищена. Використання загальноприйнятих методів лікування у хворих з даною коморбідною патологією не призводить до досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії захворювання й нормалізації показників СГ. Включення урсолізіну й препарату Гепар-ПОС до комплексу лікування ХТГ на тлі ТЛ сприяє досягненню стійкої клініко-біохімічної ремісії захворювання та нормалізації показників СГ.

Ключові слова: хронічний токсичний гепатит, туберкульоз легень, система глутатіону, урсолізин, Гепар-ПОС, патогенез, лікування.

Клочков А.Е., Губергриц Н.Б. Влияние урсолизина в комбинации с фитопрепаратом из артишока колючего Гепар-Пос на показатели системы глутатиона у больных хроническим токсическим гепатитом на фоне туберкулеза лёгких // Украинский морфологический альманах. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 36-39.

У больных с хроническим токсическим гепатитом на фоне туберкулеза лёгких выявлен выраженный дисбаланс в системе глутатиона (СГ): концентрация восстановленного глутатиона и ферментов существенно снижена, а окисленного глутатиона существенно повышена. Использование общепринятых методов лечения у больных с данной коморбидной патологией не обеспечивает достижения стойкой клинико-биохимической ремиссии заболевания и нормализации показателей СГ. Включение урсолизина и препарата Гепар-ПОС в комплекс лечения ХТГ на фоне ТЛ способствует достижению стойкой клинико-биохимической ремиссии заболевания и нормализации показателей СГ.

Ключевые слова: хронический токсический гепатит, туберкулез лёгких, система глутатиона, урсолизин, Гепар-ПОС, патогенез, лечение.

Klochkov O.E., Gubergrits N.B. Influence of ursolizin in combination with the phytopreparation from *Cynara scolymus* Hepar-POS on the indexes of glutathione system in the patients with chronic toxic hepatitis on background of pulmonary tuberculosis // Украинский морфологический альманах. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 36-39.

In the patients with chronic toxic hepatitis (CTH) on background of pulmonary tuberculosis (PT) had significant imbalance in the glutathione system (GS): the concentration of reduced glutathione and enzymes significantly reduced and oxidized glutathione greatly increased. The use of generally accepted methods of treatment for the patients with this comorbid disorder does not lead to the achievement of stable clinical and biochemical remission of disease and normalization of the GS. Inclusion ursolizine and Hepar-POS in a complex treatment of CTH on background of PT promotes the achievement exists a stable clinical and biochemical remission of the disease and normalization of the GS.

Key words: chronic toxic hepatitis, tuberculosis, glutathione system, ursolizin, Hepar-POS, pathogenesis, treatment.

Вступ. За останні роки все більшу увагу дослідників привертає сполучена патологія внутрішніх органів, зокрема при захворюваннях системи травлення, яка відмічається в сучасних умовах у 60–80% пацієнтів з хронічним перебігом хвороби [21]. Згідно сучасних статистичних даних, за останні роки в Україні відмічається зростання захворюваності та поширеності хвороб органів гепатобіліарної системи (ГБС), в тому числі на хронічний токсичний гепатит (ХТГ) причому поширеність цих захворювань серед осіб молодого, найбільш працездатного віку зросла за цей період в 2,1-2,3 рази [2, 23, 24]. Відомо, що в Україні з 1995 року зареєстровано епідемію туберкульозу, а однією з важливих причин активації епідемічного процесу є поліміорезистентність мікобактерій туберкульозу [19]. Відомо, що існуючі способи лікування хворих з патологією ГБС тлі туберкульоза легень (ТЛ) недостатньо ефективні, крім того, більшість протитуберкульозних препаратів оказують виражену гепатотоксичну та панкреатотоксичну дію [1, 18]. Встановлено, що захворюваність на ХТГ у хворих на ТЛ суттєво перевищує загальний рівень захворюваності як у практично здорових, так і у осіб з хронічною патологією нетуберкульозного генезу [18]. Це потребує детального вивчення особливостей патогенезу з метою подальшої розробки раціональних підходів до терапії хворих з хронічною патологією ГБС на тлі ТЛ.

В наших попередніх роботах було відображено

наявність дисбалансу цитокінового профілю та тісно взаємозв'язаних з ними процесів ліпопероксидації у хворих з поєднаною патологією ХТГ на тлі ТЛ [7, 8]. Відомо, що ушкоджуючої дії вільних радикалів і перекисних сполук перешкоджає складна багатоконпонентна система антиоксидантного захисту, при цьому одне з провідних місць в регуляції антиоксидантного захисту в клітинах займає ферментативна редокс-система глутатіону [13]. Ця система внутрішньоклітинно забезпечує детоксикацію перекисів, органічних гідроперекисів, інактивацію вільних радикалів [11]. Відомо, що глутатіонова протиперекисна система грає провідну роль в забезпеченні життєдіяльності печінкових клітин, і до її складу входять відновлений глутатіон (ВГ) та ферменти, які забезпечують регенерацію ВГ з окисленої форми глутатіону (ОГ) [13], а саме глутатіонпероксидаза (ГП), глутатіонредуктаза (ГР) [11] та глутатіонтрансферази (ГТ) [12]. Тому вивчення стану системи глутатіону та її корекція при ХТГ на тлі ТЛ може мати не лише науково-теоретичне, але й практичне значення.

При створенні програми лікування хворих на ХТГ на тлі ТЛ нашу увагу привернула можливість використання комбінації похідного урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) урсолізіну [19] та фітозасобу з артишоку польового Гепар-ПОС [5]. Препарати УДХК володіють чітко вираженими гепатозахисними властивостями, які реалізуються навіть при наявності синдрому внутрішньопечінкового холестазу [6,

17]. Встановлена ефективність препаратів УДХК при лікуванні захворювань печінки з використанням методів доказової медицини [14]. Крім того, в теперішній час відомо, що засоби з УДХК володіють чітко вираженою імунomodulatoryчною активністю [22]. Фітозасоби з артишоку колючого володіють детоксуючою, гепатозахисною та антиоксидатною активністю [3, 4], що робить перспективним їхнє застосування в комплексній терапії хронічних уражень печінки, в тому числі токсичного генезу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у відповідності до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Донецького національного медичного університету ім. М.Горького і є фрагментом теми НДР «Стан печінки та гастродуоденальної зони у хворих на туберкульоз легень при застосуванні протитуберкульозних засобів» (№ держреєстрації 0105U001917).

Метою роботи було вивчення впливу урсолізину в комбінації з препаратом артишоку Гепар-ПОС на показники системи глутатіону у хворих з ХТГ на тлі ТЛ.

Матеріали та методи дослідження. Під наглядом знаходилося 80 хворих (29 чоловіки та 51 жінка) віком від 27 до 52 років. Під нашим спостереженням знаходилося дві групи хворих на ХТГ, на тлі ТЛ, які були рандомізовані за віком і статтю. Основна група включала 44 особи та група зіставлення - 36 пацієнтів. Діагноз встановлювався експертним шляхом з урахуванням даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторного (біохімічного) обстеження, яке характеризувало функціональний стан печінки та жовчного міхура, а також даних сонографічного дослідження органів черевної порожнини. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ) - ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою ІФА. При наявності маркерів ВГ у крові ці хворі були виключені з подальшого дослідження. З роботи були виключені також особи, які за даними анамнезу зловживали алкогольними напоями і знаходилися на обліку у лікаря-нарколога. Хворі отримували лікування хронічної патології органів ГВС та у відповідності до Стандартизованих протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» (Наказ МОЗ України № 271 від 13. 06. 2005 р.) загальноприйнятими методами, в залежності від фази патологічного процесу (загострення або нестійка ремісія) [16]. Лікування ТЛ проводилося у відповідності до клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Фтизіатрія» [15].

Загальноприйнятими лабораторними методами дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показ-

ники з використанням уніфікованих методів, які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – АЛАТ і АсАТ; вмісту холестерину, β -ліпопротеїдів у крові, активності екскреторних ферментів – ЛФ і ГГТП; тимолової проби. При цьому функціональні проби печінки визначалися в динаміці лікування та оцінювалися в комплексі з клінічними даними. Для характеристики СГ аналізували вміст ВГ і ОГ у сироватці крові [13] з підрахуванням коефіцієнту ВГ/ОГ та вивчали активність специфічних ферментів: ГП, ГР [11], ГТ в еритроцитах [12].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium Core 2 Duo 2,33 GHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica 6,0) [9], при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [10].

Отримані дані та їх аналіз. До початку лікування хворі на ХТГ, на тлі ТЛ, скаржилися на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності, апетиту, поганий емоційний настрій, підвищену стомлюваність, тяжкість у правому підбер'ї, нерідко - гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні у всіх обстежених відмічалася наявність субіктеричності склер, печінка виступала на 3 - 4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності. Біохімічні показники пацієнтів, що знаходилися під наглядом, характеризувалися підвищенням тимолової проби, помірною гіпербілірубінемією, гіпертрансфераземією, підвищенням рівнем холестерину і \square -ліпопротеїдів в сироватці крові, зростанням активності екскреторних ферментів – ГГТП і ЛФ.

Біохімічні показники пацієнтів, що знаходилися під наглядом, характеризувалися підвищенням тимолової проби, помірною гіпербілірубінемією, гіпертрансфераземією, підвищенням рівнем холестерину і \square -ліпопротеїдів в сироватці крові, зростанням активності екскреторних ферментів – ГГТП і ЛФ.

Було також встановлено, що до початку лікування в обох групах обстежених хворих мали місце принципово однотипові зсуви з боку СГ (табл. 1). З таблиці 1 видно, що рівень ВГ, який підтримує високу активність тіоловмісних ферментів та оказує стабілізуючий вплив на вміст високореакційних SH-груп у мембранах еритроцитів [13], був зниженим в середньому в 1,59 рази стосовно норми у пацієнтів основної групи і становив $(0,63 \pm 0,04)$ ммоль/л та в 1,64 рази у хворих групи зіставлення, що складало $(0,61 \pm 0,03)$ ммоль/л ($P < 0,05$).

Таблиця 1. Показники СГ у хворих з ХТГ на тлі ТЛ до початку лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		Основна (n=44)	Зіставлення (n=36)	
ВГ, ммоль/л	$1,0 \pm 0,07$	$0,63 \pm 0,04^*$	$0,61 \pm 0,03^*$	$>0,1$
ОГ, ммоль/л	$0,16 \pm 0,02$	$0,58 \pm 0,02^{***}$	$0,54 \pm 0,02^{***}$	$>0,1$
ВГ/ОГ	$6,25 \pm 0,03$	$1,09 \pm 0,02^{***}$	$1,13 \pm 0,02^{***}$	$>0,1$
ГП, нмоль ГВ/хв т Нб	$156,2 \pm 6,3$	$118,4 \pm 5,3^*$	$117,2 \pm 5,3^*$	$>0,1$
ГР, мкмоль НАДФ/хв т Нб	$35,4 \pm 1,5$	$23,7 \pm 1,6^{**}$	$23,9 \pm 1,6^{**}$	$>0,1$
ГТ, нмоль ГВ/хв т Нб	$139,5 \pm 5,4$	$99,3 \pm 5,4^{**}$	$99,7 \pm 5,4^{**}$	$>0,1$

Примітки: в табл.1 та 2 ймовірність різниці показників відносно норми * - при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$; ступінь P - вірогідність розбіжностей між основною групою і групою зіставлення.

Водночас концентрація ОГ була вище норми в середньому в 3,63 рази в основній групі та досягала

значення $(0,58 \pm 0,02)$ ммоль/л ($P < 0,001$), а в групі зіставлення – в 3,38 рази, що дорівнювало в середньо-

му ($0,54 \pm 0,02$) ммоль/л ($P < 0,001$). В результаті виявлених зсувів вмісту глутатіону у крові обстежених, співвідношення ВГ/ОГ становило у хворих основної групи в середньому $1,09 \pm 0,02$, а у пацієнтів групи зіставлення - $1,13 \pm 0,02$, що було відповідно в 5,73 рази та 5,53 рази нижче норми ($P < 0,001$). Таким чином, встановлено, що у хворих з ХТГ на тлі ТЛ, до початку лікування має місце дисбаланс у СГ, що характеризується зниженням коефіцієнту ВГ/ОГ. Можливо, це пов'язано зі збільшенням споживання ВГ під час нейтралізації вільних радикалів, які утворюються внаслідок активації процесів ліпопероксидації. При цьому виявлені зсуви з боку СГ були однотиповими в обох досліджених групах, що свідчило про їхню практичну ідентичність у біохімічному плані.

При дослідженні активності специфічних ферментів редокс-системи глутатіону в обстежених хворих було встановлено, що у більшості пацієнтів до початку лікування мало місце вірогідне зниження активності усіх трьох вивчених ферментів – ГП, ГР та ГТ, які приймають участь у регенерації ВГ з ОГ (табл. 1). Так, активність ГП у хворих з ХТГ на тлі ТЛ, до початку проведення лікування була знижена в основній групі в середньому в 1,32 рази ($P < 0,05$) та в групі зіставлення в 1,33 рази ($P < 0,05$), активність ГР була знижена в основній групі в середньому в 1,49 рази порівняно з показником норми ($P < 0,01$) та в

групі зіставлення - в 1,48 рази ($P < 0,01$), активність ГТ відносно норми до початку лікування складала в основній групі та в групі зіставлення - 1,48 рази в 1,4 рази ($P < 0,01$). При цьому показники активності всіх вивчених специфічних ферментів СГ до початку лікування в основній групі та групі зіставлення суттєво не відрізнялися ($P > 0,1$), що свідчить про однотиповість вивчених груп хворих у біохімічному плані. Таким чином, можна вважати, що суттєве зниження вмісту ВГ у сироватці крові в обстежених хворих може бути пов'язано не лише з підвищеним споживанням відновленої форми глутатіону, але й також з недостатньою його регенерації з ОГ внаслідок зниження активності специфічних ферментів СГ, які забезпечують відновлення ОГ та поповнення пулу ВГ у крові.

Повторне вивчення біохімічних показників редокс-системи глутатіону після завершення курсу лікування дозволило встановити, що в основній групі хворих на ХТГ на тлі ТЛ за вказаний термін відмічена практично повна нормалізація вивчених показників, в той час як у групі зіставлення тенденція до покращення показників СГ була менш виражена. Тому на момент завершення лікування проаналізовані показники СГ у хворих групи зіставлення істотно відрізнялися як від показників норми, так і основної групи обстежених (табл. 2).

Таблиця 2. Показники СГ у хворих на ХТГ на тлі ТЛ після завершення лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=44)	зіставлення (n=36)	
ВГ, ммоль/л	$1,0 \pm 0,07$	$0,95 \pm 0,04$	$0,74 \pm 0,05^*$	$< 0,05$
ОГ, ммоль/л	$0,16 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,01$	$0,37 \pm 0,03^{**}$	$< 0,01$
ВГ/ОГ	$6,25 \pm 0,03$	$5,59 \pm 0,07^*$	$2,0 \pm 0,02^{***}$	$< 0,001$
ГП, нмоль ГВ/хв т Нб	$156,2 \pm 6,3$	$155,9 \pm 5,3$	$132,8 \pm 6,1^*$	$= 0,05$
ГР, мкмоль НАДФ ₂ /хв т Нб	$35,4 \pm 1,5$	$35,2 \pm 1,6$	$27,7 \pm 1,8^*$	$= 0,05$
ГТ, нмоль ГВ/хв т Нб	$139,5 \pm 5,4$	$137,6 \pm 4,9$	$116,2 \pm 5,1^*$	$< 0,05$

Так, рівень ВГ у крові хворих групи зіставлення складав на момент завершення лікування в середньому ($0,74 \pm 0,05$) ммоль/л, що було в 1,35 рази нижче показника норми ($P < 0,05$) та в 1,28 рази нижче відповідного показника в основній групі ($P < 0,05$). Концентрація ОГ у сироватці крові хворих цієї групи становила на момент завершення лікування була в 2,3 рази вище норми ($P < 0,01$) та в 2,2 рази вище відповідного показника в основній групі ($P < 0,01$). Виходячи з того, що у хворих групи зіставлення зберігалися суттєві зсуви рівня ВГ та ОГ, на момент завершення лікування за допомогою загальноприйнятих засобів коефіцієнт ВГ/ОГ в цій групі також був значно нижче, як норми - в середньому в 3,13 рази ($P < 0,001$), так і відповідного індекса в основній групі - в середньому в 2,8 рази ($P < 0,001$). Отже, отримані дані свідчать, що включення до комплексу лікування на ХТГ на тлі ТЛ, комбінації урсолізину та Гепар-ПОС позитивно впливає на стан СГ, оскільки забезпечує чітко виражену позитивну динаміку у вигляді підвищення вмісту ВГ у крові та коефіцієнту ВГ/ОГ.

При повторному біохімічному обстеженні було також встановлено, що на момент завершення лікування у хворих основної групи відмічалася чітко виражена позитивна динаміка активності специфічних ферментів редокс-системи глутатіону (ГП, ГР, ГТ), яка в більшості випадків нормалізувалася (табл. 2). В групі зіставлення, в якій лікування проводилося лише із застосуванням загальноприйнятих засобів, відмічалася суттєво менше відновлення активності вивчених ферментів СГ, та при цьому проаналізовані показни-

ки залишалися вірогідно зменшеними стосовно норми (табл. 2). Дійсно, у хворих групи зіставлення активність ГП на момент завершення лікування залишалася в середньому в 1,18 рази ($P < 0,05$) нижче норми, ГР – в 1,28 рази ($P < 0,05$), ГТ – в 1,2 рази ($P < 0,05$). Отже, отримані дані свідчать, що включення до комплексу лікування хворих на ХТГ на тлі ТЛ, комбінації урсолізину та Гепар-ПОС оказує чітко виражений позитивний вплив на стан СГ, що проявляється нормалізацією вмісту у крові хворих ВГ, суттєвим підвищенням коефіцієнту ВГ/ОГ та чіткою тенденцією до відновлення активності специфічних ферментів редокс-системи глутатіону – ГП, ГР та ГТ.

Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обгрунтованим та клінічно перспективним включення урсолізину в комбінації з препаратом артишока Гепар-ПОС до комплексу лікування ХТГ на тлі ТЛ.

Висновки:

1. Клінічна картина ХТГ на тлі ТЛ до початку лікування характеризувалася наявністю субіктеричності склер, печінка виступала на 3-4 см з-під реберного краю, була підвищеною щільності. Біохімічні показники пацієнтів, що знаходилися під наглядом, характеризувались підвищенням тимолової проби, помірною гіпербілірубінемією, гіпертрансфераземією, підвищеним рівнем холестерину і \square -ліпопротеїдів в сироватці крові, зростанням активності екскреторних ферментів – ГГТП і ЛФ.

2. У хворих на ХТГ на тлі ТЛ, до початку лікування було встановлено наявність дисбалансу з боку СГ – рівень ВГ був зниженим в 1,59 рази в ос-

новній групі та в 1,64 рази у хворих групи зіставлення; концентрація ОГ була вище норми в середньому в 3,63 рази в основній групі та в 3,38 рази у пацієнтів групи зіставлення; співвідношення ВГ/ОГ у хворих основної групи було в середньому в 5,73 рази менш значень норми та у пацієнтів групи зіставлення - в 5,53 рази нижче. При цьому активність ГП у хворих основної групи була зменшена в середньому в 1,32 рази, ГР - в 1,49 рази, ГТ - в 1,48 рази; у пацієнтів групи зіставлення активність ГП була знижена в середньому в 1,33 рази стосовно норми, ГР - в 1,48 рази, ГТ - в 1,4 рази.

3. При повторному вивченні після завершення курсу лікування було встановлено, що в основній групі у переважної більшості обстежених вивчені біохімічні показники нормалізувалися, в той час як у хворих групи зіставлення, їхня тенденція до покращення була менш виражена. Тому на момент завершення лікування значення даних показників в групі зіставлення істотно відрізнялися норми, а саме вміст ВГ був в 1,35 рази нижче відповідного показника норми, в той час як концентрація ОГ перевищувала його в 2,3 рази; коефіцієнт ВГ/ОГ був нижче норми в середньому в 3,13 рази. Активність ферментів редокс-системи глутатіону у хворих групи зіставлення залишалася вірогідно зниженою стосовно норми: ГП - в 1,18 рази, ГР - в 1,28 рази, ГТ - в 1,2 рази.

4. Отримані результати дозволяють вважати, що включення комбінації урсолізіну та препарату артишока Гепар-ПОС до комплексу лікування хворих на ХТГ на тлі ТА, патогенетично обґрунтовано, доцільно та клінічно перспективно, що дозволяє рекомендувати застосування цієї комбінації фітозособів в комплексній терапії хворих з ХТГ на тлі ТА.

5. Перспективною подальших досліджень можна вважати продовження досліджень стосовно механізмів фармакологічної дії комбінації урсолізіну та препарату артишока Гепар-ПОС при лікуванні хворих з ХТГ на тлі ТА, в тому числі вивчення її можливого впливу на імунологічні показники.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Айдагулова С.В. Универсальные структурные маркеры гепатотоксического воздействия лекарственных препаратов / С.В. Айдагулова, Н.П. Домникова, Е.И. Мигуськина // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. - 2008. - № 6. - С. 86-90.
2. Архій Е.Й. Токсичні гепатити: етіологія, патогенез, клінічні прояви та можливості лікування з використанням препарату Нерар Compositum / Е.Й. Архій, О.М. Паш // Биологическая терапия. - 2006. - № 2. - С. 11-16.
3. Артишок посевной (*Synara scolymus* L.) как пищевое и лекарственное растение / В.М. Фролов, Т.П. Гарник, И.В. Белоусова, В.С. Гришина // Фитотерапия. Часопис. - 2006. - № 4. - С. 3-11.
4. Гарник Т.П. Артишок полевой (*Synara scolymus* L.) как пищевое и лекарственное растение, перспективное для создания новых гепатозащитных препаратов / Т.П. Гарник, В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків. - 2006. - Вып. 6 (75). - С. 17 - 36.
5. Гепар-ПОС (Нерар-POS): інструкція для медичного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 572 від 07.10.2008 р.
6. Жданов К.В. Урсодезоксихолевая кислота - новые возможности патогенетической терапии вирусных гепатитов / К.В. Жданов, Д.А. Гусев, Ю.В. Лобзин // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. - 2004. - № 1. - С. 86-91.
7. Ключков О.Е. Активність перекисного окислення ліпідів у хворих з поєднаною патологією гепатобіліарної системи та гастроудоденальної зони на тлі туберкульозу легень / О.Е. Ключков, Н.Б. Губергітц // Український медичний альманах. - 2009. - Т. 12, № 5 (додаток). - С. 36-38.
8. Ключков О.Е. Особенности цитокінового профілю крові у хворих з поєднаною патологією гепатобіліарної системи та гастроудоденальної зони на тлі туберкульозу легень / О.Е. Ключков, Н.Б. Губергітц // Український медичний альманах. - 2011. - Т. 14, № 2. - С. 41-42.
9. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.
10. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.
11. Мальцев Г.Ю. Методы определения содержания глутатіона и активности глутатіонпероксидазы в эритроцитах / Г.Ю. Мальцев, Н.В. Тышко // Гигиена и санитария. - 2002. - №2. - С. 69-72.
12. Мещишен И.Ф. Метод определения активности глутатіонтрансферазы в крови / И.Ф. Мещишен // Применение ферментов в медицине: матер. докл. научной конференции. - Симферополь, 1987. - С. 135-136.
13. Мещишен И.Ф. Окисление и восстановление глутатіона / И.Ф. Мещишен, И.В. Петров // Укр. биохим. журн. - 1983. - Т. 55, № 4. - С. 571 - 573.
14. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах / М.Ю. Надинская // Consilium medicum. - 2003. - № 6. - С. 71-78.
15. Про затвердження Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз: Наказ МОЗ України від 09.06.2006 № 384 // Клінічні протоколи надання медичної допомоги. Фізіатрія: Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 : норматив.-директив. правові док. - Київ, 2006. - 64 с.
16. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інш.] - Київ, 2005. - 56 с.
17. Суремченко Н.С. Оптимизация назначения урсолізіна у больных с хроническим вирусным гепатитом С / Н.С. Суремченко, О.П. Шевченко, С.Г. Тараненко // Современные проблемы инфекционной патологии человека. - 2010. - Вып. 3. - С. 34-36.
18. Фролов В.М. Токсические и медикаментозные поражения печени и их лечение / В.М. Фролов, Б.П. Романюк, А.М. Петруня. - Луганск: изд-во ЛГМУ, 1994. - 108 с.
19. Шаповал О.Н. Туберкулез в Украине: проблемы и перспективы лечения / О.Н. Шаповал // Провізор. - 2006. - № 2. - С. 20-24.
20. Щербініна М.Б. Урсолізин в арсеналі українських лікарів / М.Б. Щербініна, Т.В. Фатєєва // Сучасна гастроентерологія. - 2008. - № 4 (42). - С. 52-56.
21. Elshtein N. Polymorbidity in gastroenterological practice / N. Elshtein // Acta Medica. - 2006. - № 5. - P. 70-73.
22. Makino I. From a choleric to an immunomodulator historical review of ursodeoxycholic acid as a medicament / S. Makino, H. Tanaka // J. Gastroenterol. Hepatol. - 1998. - Vol. 13. - P. 659-662.
23. Marino G. Management of drug-induced liver disease / G. Marino, H.J. Limmerman // Cur. Gastr. Reports. - 2007. - Vol. 3. - P. 38-48.
24. William M. Lee. Drug-Induced Hepatotoxicity / William M. Lee // N. Engl. J. Med. - 2003. - V. 349, № 5. - P. 474-485.

Надійшла 27.11.2011 р.

Рецензент: доц. В.М. Волошин