

ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕНОСИМОСТІ ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ КВЕРЦЕТИНУ ЗА ПОКАЗНИКАМИ КРОВІ У КЛІНІЧНО ЗДОРОВИХ СОБАК

Н. Е. Лісова¹, канд. с.-г. наук,
М. І. Жила¹, д-р вет. наук, доцент,
А. В. Розумнюк², канд. вет. наук, доцент,
Н. В. Шкодьяк¹, канд. вет. наук,
О. М. П'ятничко¹, канд. с.-г. наук,
О. Й. Сободош¹, канд. вет. наук,

¹Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів
та кормових добавок
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна
zhyla-m@ukr.net

²ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»
вул. Миру, 17, м. Київ, 03134, Україна

У статті наведені результати клінічних випробувань переносимості препарату, що містить флавоноїд кверцетин, на клінічно здорових собаках.

Кверцетин – біологічно активна речовина, що може проявляти антиоксидантну, мембрано-, гастро-, нефро-, гепато-, кардіопротекторну, антиагрегантну, протизапальну дію. Флавоноїд кверцетин є агліконом багатьох рослинних флавоноїдних глікозидів вищих рослин. Деякі фармакологічні ефекти кверцетину відкриті відносно нещодавно, однак перспективи його застосування у ветеринарній медицині інтенсивно вивчаються, з огляду на його багатообіцяючий позитивний вплив на організм. Біодоступність кверцетину найвища у поєднанні з пектином і нерозчинними олігосахаридами, що пов'язане зі змінами кількісного і якісного складу кишкової мікрофлори ссавців. Оскільки обов'язковою передумовою створення й апробації нових ветеринарних лікарських засобів за вимогами міжнародного співтовариства щодо реєстрації лікарських засобів, є проведення клінічних досліджень із дотриманням вимог «Належної клінічної практики», впровадження біологічно активних препаратів у практику ветеринарної медицини потребує ретельно проведених досліджень на цільових видах тварин.

Тому, для оцінки переносимості, безпечності та ефективності препарату, що містить кверцетин, проведено комплексне клінічне випробування на дрібних домашніх тваринах (собаках). Дослідження проводили в умовах ветеринарних клінік на здорових собаках, різного віку, статі й породи. Препарат застосовували у дозі 4 мг/кг маси тіла перорально з кормом упродовж 30 діб. Відбір крові у досліджуваних тварин проводили до застосування препарату та на 30 і 60 добу досліджу. Вплив препарату на організм оцінювався за показниками клінічного стану, а також гематологічними та біохімічними показниками крові собак. Для морфологічних досліджень використовували стабілізовану EDTA кров, а для біохімічних досліджень – сироватку крові.

За оцінкою клінічного стану тварин та отриманими результатами лабораторних досліджень встановлено, що переносимість досліджуваного препарату за перорального застосування здоровим собакам була доброю. За результатами порівняння клінічних, гематологічних і біохімічних показників на 30 та 60 добу дослідження з вихідними даними,

отриманими перед застосуванням досліджуваного препарату – негативних змін не було виявлено.

Гематологічні дослідження вказували на активацію процесів кровотворення, нормалізацію лейкограми на 30 добу після застосування препарату. Зміни показників вмісту лімфоцитів у лейкограмі та фракції γ -глобулінів у протеїнограмі свідчили про посилення імунного захисту організму собак.

Результати біохімічних досліджень крові собак на 30 добу вказували на вигодне підвищення, в межах норми, вмісту глюкози, креатиніну, каталази, зростання активності аланінамінотрансферази та зменшення активності гамма-глутамілтрансферази і вмісту дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду. Встановлено активацію білкового обміну, на що вказувало вигодне збільшення вмісту загального білка сироватки крові та вмісту альбуміну в протеїнограмі собак. Лабораторними дослідженнями, проведеними на 60 добу від початку застосування препарату, не виявлено суттєвих змін гематологічних та біохімічних показників крові собак. Виявлено незначне зниження активності каталази і СОД та зменшення вмісту малонового діальдегіду в сироватці крові собак, порівняно зі значеннями на 30 добу досліду. Це, в свою чергу, засвідчило зменшення інтенсивності утворення токсичних сполук у тварин та виражені антиоксидантні властивості препарату Гепанефран.

Ключові слова: ФЛАВОНОЇДИ, КВЕРЦЕТИН, СОБАКИ, МОРФОЛОГІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ, АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА.

STUDY OF TOLERANCE OF THE DRUG BASED ON QUARTZETIN BY BLOOD INDICATORS IN CLINICALLY HEALTHY DOGS

N. Lisova¹, M. Zhyla¹, A. Rozumnyuk², N. Shkodyak¹, O. Pyatnychko¹, O. Sobodoch¹

¹State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Product and Feed Additives
11, Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine
zhyla-m@ukr.net

²PJSC Scientific and Production Center "Borshchahiv Chemical-Pharmaceutical Plant"
17, Myru str., Kyiv, 03134, Ukraine

The article presents the results of clinical trials of tolerance of the drug, containing the flavonoid quercetin, on clinically healthy dogs. Quercetin is a biologically active substance that can have antioxidant, membrane, gastro-, nephro-, hepato-, cardioprotective, antiplatelet, anti-inflammatory effects. The flavonoid quercetin belongs to the aglycones of many plant flavonoid glycosides of higher plants. Some pharmacological effects of quercetin have been discovered recently, but the prospects of its use in veterinary medicine are being intensively studied, given its promising positive effects on the animals' body. The bioavailability of quercetin is highest in combination with pectin and insoluble oligosaccharides, which is associated with changes in the quantitative and qualitative composition of the mammals' intestinal micro flora. A prerequisite for the development and testing of new veterinary medicinal products in accordance with the requirements of the international community for the registration of medicinal products is the conduct of clinical trials in compliance with the requirements of "Good Clinical Practice" (GCP). The introduction of biologically active drugs in the practice of veterinary medicine requires careful researches on target species of animals. Therefore, to assess the tolerability, safety and efficiency of the drug containing quercetin, a comprehensive clinical trial was performed on small pets (dogs). The study was conducted in veterinary clinics on healthy dogs of all ages, genders and breeds. The drug was used at a dose of 4 mg/kg body weight orally with food for 30 days. Blood sampling in test animals was performed before drug use and on days 30 and 60 of the experiment. The effect of the

drug on the body was evaluated by clinical indicators, hematological and biochemical parameters of dogs' blood. Stabilized EDTA blood was used for morphological studies and blood serum for biochemical studies.

According to the evaluation of the animals' clinical condition and the obtained data of laboratory studies, it was found that the tolerance of the studied drug, administered orally to healthy dogs, was good. According to the results of comparison of clinical, hematological and biochemical parameters on the 30th and 60th day of the study with the initial data obtained before the use of the study drug, no negative changes were detected.

Hematological studies indicated the activation of hematopoietic processes, normalization of leukogram parameters on 30th day after the drug application. Changes in the lymphocytes' content in the leukogram and the γ -globulin fraction in the protein-gram indicated a strengthening of dogs' immune protection.

The results of biochemical studies of dogs's blood on the 30th day showed a reliable increase, within normal limits, in glucose, creatinine contents, increased catalase and alanine aminotransferase activity and decreased gamma-glutamyltransferase activity and the contents of diene conjugates and malonic dialdehyde.

Activation of protein metabolism was established, which was indicated by a reliable increase in the total serum protein content and albumin content in the dogs' proteinogram. On the 60th day of the drug application no significant changes in hematological and biochemical parameters of the blood of dogs were detected. There was a slight decrease in the activity of catalase and SOD and a decrease in the content of malonic dialdehyde in the serum of dogs, compared with the values on the 30th day. This, in turn, showed a decrease in the intensity of the formation of toxic compounds in animals and pronounced antioxidant properties of the drug Hepanephran.

Keywords: FLAVONOIDS, QUARTZETIN, DOGS, MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL INDICATORS OF BLOOD, ANTIOXIDANT SYSTEM.

Флавоноїд кверцетин є агліконом багатьох рослинних флавоноїдних глікозидів, у тому числі рутину (Maksjutyna et al., 2012). Фармакологічні властивості кверцетину обумовлені його вираженою антиоксидантною та мембраностабілізуючою активністю (Zhang, M. et al., 2011). Завдяки капіляростабілізуючим властивостям, кверцетин знижує проникність капілярів. Також відомий його протизапальний ефект, що обумовлено блокадою ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженням синтезу лейкотрієнів, серотоніну та інших медіаторів запалення (Kovalev et al., 1999; Min et al., 2007; Park et al., 2008; Gusdinar et al., 2011).

Кверцетин також має радіопротекторну активність, що підтверджувалося його відновлюючими властивостями після рентген- та гамма-опромінь. Кардіопротекторні властивості кверцетину пов'язані з підвищенням енергетичного забезпечення кардіоміоцитів завдяки антиоксидантному впливу та поліпшенню кровообігу (Murakami et al. 2008; Maciel et al., 2013). Проводилися дослідження, за результатами яких було відзначено ранозагоюючі і репаративні властивості кверцетину та його здатність впливати на процеси ремоделювання кісткової тканини (Kovalev et al., 1999; Harchenko et al., 2009; Zupanec et al., 2010).

Експериментально визначені також діуретичні, спазмолітичні, антисклеротичні властивості кверцетину, він проявляє стійку імуномодулюючу активність (Mohort et al., 2009; Peluso et al., 2015). На лабораторних тваринах були отримані позитивні результати доклінічних досліджень біологічно активного препарату "Гепанефран", що впроваджується на вітчизняний ринок ветеринарних препаратів і діючою речовиною якого є кверцетин. Тому наступним етапом є проведення ретельних клінічних досліджень і вивчення дії кверцетину на цільових, зокрема, на дрібних домашніх тваринах, оскільки. Оскільки це препарат із

субстанцією, фармакологія й ефективність дії якої на дрібних домашніх тваринах вивчені ще недостатньо, виникає потреба у проведенні ґрунтовних досліджень з оцінки ефективності та безпечності досліджуваного засобу. Такі дослідження повинні включати характеристики функціонального стану організму на основі морфо-біохімічних показників крові цільових видів тварин та інших лабораторних досліджень, залежно від фармакотерапевтичної групи лікарського засобу (VICH GL9, 2000; VICH GL43, 2008; Kosjumbas et al., 2013, 2014).

Метою нашої роботи було дослідити переносимість препарату «Гепанефран», з діючою основою кверцетин, упродовж його клінічного випробування на клінічно здорових собаках.

Матеріали і методи. Клінічні дослідження щодо переносимості препарату «Гепанефран», таблетки, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна), проводили на дрібних домашніх тваринах (собаки) різного віку, статі й породи, в умовах ветеринарних клінік м. Львова. До досліду було залучено 16 клінічно здорових тварин, що отримували препарат «Гепанефран» в дозі 4 мг/кг маси тіла тварини.

Гепанефран містить діючу речовину кверцетин (у перерахунку на суху речовину) – 20 мг, допоміжні речовини: пектин, глюкози моногідрат, сахарозу, тальк, магнію стеарат). Препарат задавали з кормом один раз на добу.

Ефект дії препарату оцінювали за показниками клінічного стану, а також морфологічними та біохімічними показниками крові. Клінічна значущість виявлених відмінностей у клінічному стані оцінювалася лікарем ветеринарної медицини. Упродовж усього експерименту тварини знаходилися під спостереженням, що включало в себе реєстрацію змін загального клінічного стану. Динаміку коливань досліджуваних морфологічних і біохімічних показників крові тварин оцінювали на 30 та 60 добу дослідження, порівняно з початковими (отриманими перед введенням досліджуваного препарату) й попередніми результатами. Кров відбирали від 10 із 16 тварин, залучених до експерименту.

Визначення показників крові: морфологічних (концентрації гемоглобіну, еритроцитів і лейкоцитів, лейкограми, гематокриту) та біохімічних (умісту загального білка, співвідношення білкових фракцій, активність АлАТ, АсАТ, γ -ГГТ, каталази, супероксиддисмутази (СОД), вміст загального холестеролу, креатиніну, сечовини, глюкози, малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК) проводили згідно із загальноновизнаними методиками, з використанням стандартних сертифікованих тест-наборів «Human Diagnostics Worldwide» (Німеччина) та відповідних приладів: гематологічні дослідження – за допомогою автоматичного аналізатора Mythic 18 Vet з використанням принципу імпедансометрії; біохімічні дослідження – за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора HumaLyzer 3000.

Фракційний склад білків (альбуміни, α_1 -, α_2 -, β - і γ -глобуліни) сироватки крові визначали методом електрофорезу на ацетаті целюлози за допомогою приладу для мікрозонального електрофорезу Scan Power 300 та Scanion Lira 400, Hospitex Diagnostics (Італія). Кількісне визначення білків проводили шляхом сканування електрофореграм, з подальшим їхнім графічним реконструюванням та обчисленням за площею. Сумарний вміст білкових фракцій приймали за 100 % (Dubynyna et al., 1983, Koroljuk et al., 1988, Winnicka, 1997, Vlizlo et al., 2012, Kosjumbas et al., 2013, 2014).

Отримані результати обробляли статистично, оцінюючи вірогідність різниці показників ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) за критерієм Стьюдента (Mazur, 1998).

Результати й обговорення. За оцінкою ветеринарних фахівців, загальний стан дослідних тварин та переносимість у клінічно здорових собак була доброю.

За результатами гематологічних досліджень (табл. 1), на 30 добу від початку дослідження встановлено зростання концентрації гемоглобіну на 17,2 % та кількості еритроцитів на 16,2 % у крові собак. Паралельно відзначено достовірне зростання гематокритної величини у тварин протягом періоду застосування препарату. Отримані результати вказували на активацію процесів кровотворення, покращення забезпечення киснем

систем організму та обмінних процесів в організмі собак (Kazmirchuk, 2007; Katerenchuk, 2015). Гематологічні показники залишалися на дещо вищому, порівнюючи з вихідним рівнем, також і на 60 добу від початку застосування "Гепанефрану", що вказувало на тривалий позитивний ефект від застосування препарату.

Таблиця 1

Морфологічні показники клінічно здорових собак до, упродовж і після застосування «Гепанефрану», (M±m, n=10)

Показники	До застосування	Після початку застосування		Норма
		30 доба	60 доба	
Гемоглобін, г/л	137,6±2,11	185,4±3,82*	153,5±2,26 [#]	120–180
Еритроцити, Т/л	6,2±0,14	7,9±0,26*	6,7±0,46	5,5–8,4
Гематокрит, %	37,1±1,81	43,1±0,92*	34,8±0,78 [#]	37–55
Лейкоцити, Г/л	20,0±1,31	16,2±0,95	18,9±1,32	8–17
Лейкограма, %				
Базофіли, %	1,2±0,37	0	0	0-3
Г/л	0,24±0,02	0	0	0–0,3
Еозинофіли, %	9,2±1,11	10,8±1,02	6,2±1,15**	2–10
Г/л	1,84±0,12	1,75±0,15	1,17±0,11	0,2–1,8
Нейтрофіли паличкоядерні, %	14,6±0,82	5,6±1,31*	6,0±0,48*	1–6
Г/л	2,92±0,09	0,91±0,05	1,13±0,04	0,1–1,3
Нейтрофіли сегментоядерні, %	58,8±1,52	48,8±3,44	52,8±3,61	43–72
Г/л	11,76±0,29	7,91±0,84	9,98±0,88	2,0–9,0
Лімфоцити, %	10,4±1,11	32,0±2,21*	28,4±2,73*	12–40
Г/л	2,08±0,08	5,18±0,11	5,37±0,12	1,0–5,0
Моноцити, %	5,8±0,91	2,8±0,62*	6,4±0,84	3–10
Г/л	1,16±0,02	0,45±0,01	1,21±0,01 [#]	0,1–1,0

Примітка: Статистично вірогідна різниця ($p \leq 0,05$): * – порівняно з початком досліджу; # – між 30 і 60 добами експерименту.

Аналіз лейкограми показав нормалізацію на 30 добу відсоткового вмісту паличкоядерних нейтрофілів і моноцитів, що були вищими від середньонормативних до початку застосування препарату. Відзначено достовірну різницю за показником числа лімфоцитів, що був зниженим на початку досліджу. На основі отриманих результатів зроблено висновок про посилення антивірусного захисту організму тварин.

За показниками біохімічних досліджень (табл. 2), відзначено підвищення концентрації загального білка сироватки крові на 30 добу досліджу на 18,9 % та зростання вмісту альбумінів у її білковому спектрі на 11,6 %. Вміст фракції γ -глобулінів, який на початку досліджу був дещо заниженим, а на 30 добу зріс на 43,5 %, що разом з фактом приведення до норми вмісту лімфоцитів у лейкограмі вказувало на активацію імунного захисту організму собак.

Зауважено підвищення вмісту глюкози (в межах норми) та креатиніну в СК у цей же період досліджу. Очевидно, така зміна показників обумовлена наявністю в препараті глюкози моногідрату та сахарози в якості допоміжних речовин. Тому, застосовуючи "Гепанефран", також рекомендуємо контролювати вміст глюкози в крові тварин.

Показники активності АсАТ протягом дослідного періоду залишалися без суттєвих змін. Активність АлАТ зросла на 30 добу на 43,9 %, проте залишалася в межах норми. Аналізуючи зміни цього показника разом зі змінами протеїнограми та загального білка сироватки крові, можна стверджувати, що отримані дані вказують на активацію білкового обміну в організмі тварин.

Біохімічні показники крові клінічно здорових собак до, упродовж та після застосування «Гепанефрану» (M±m, n=10)

Показники	До застосування	30 доба після початку застосування	60 доба після початку застосування	Норма
Загальний білок, г/л	58,3±3,85	69,3±2,51*	61,9±3,21	60–75
Альбумін, г/л	30,55±2,11	34,09±2,14	27,98±2,06	30–56
α-глобуліни, г/л	8,27±0,69	8,18±0,28	6,56±0,31	8–23
β-глобуліни, г/л	11,89±1,08	17,39±1,02*	18,51±1,02*	15–24
γ-глобуліни, г/л	7,58±1,01	10,88±1,04	8,85±0,96	8–17
Заг. холестерол, ммоль/л	1,1±0,13	2,8±0,21	2,4±0,18	3,0–6,5
Глюкоза, ммоль/л	2,4±0,32	4,8±0,19*	4,0±0,26	3,3–4,5
Сечовина, ммоль/л	4,1±0,12	7,3±0,71*	6,9±0,54	3–8
Креатинін, мкмоль/л	77,1±4,65	105,8±4,31*	92,1±2,52*#	80–150
ГГТ, Од/л	6,3±0,91	3,0±0,64*	5,5±1,04#	0–6
АлАТ, Од/л	22,1±1,41	31,8±3,56	33,4±2,42	3–50
АсАТ, Од/л	31,8±1,16	29,6±1,87	33,1±3,21	1–37

Примітка: Статистично вірогідна різниця ($p \leq 0,05$): * – порівняно з початком досліджу; # – між 30 і 60 добами експерименту.

За результатами лабораторних досліджень, відзначено також активацію антиоксидантного захисту та зменшення продуктів ПОЛ в організмі собак, про що свідчили зміна активності каталази та СОД і показники ДК та МДА (рис. 1 і 2).

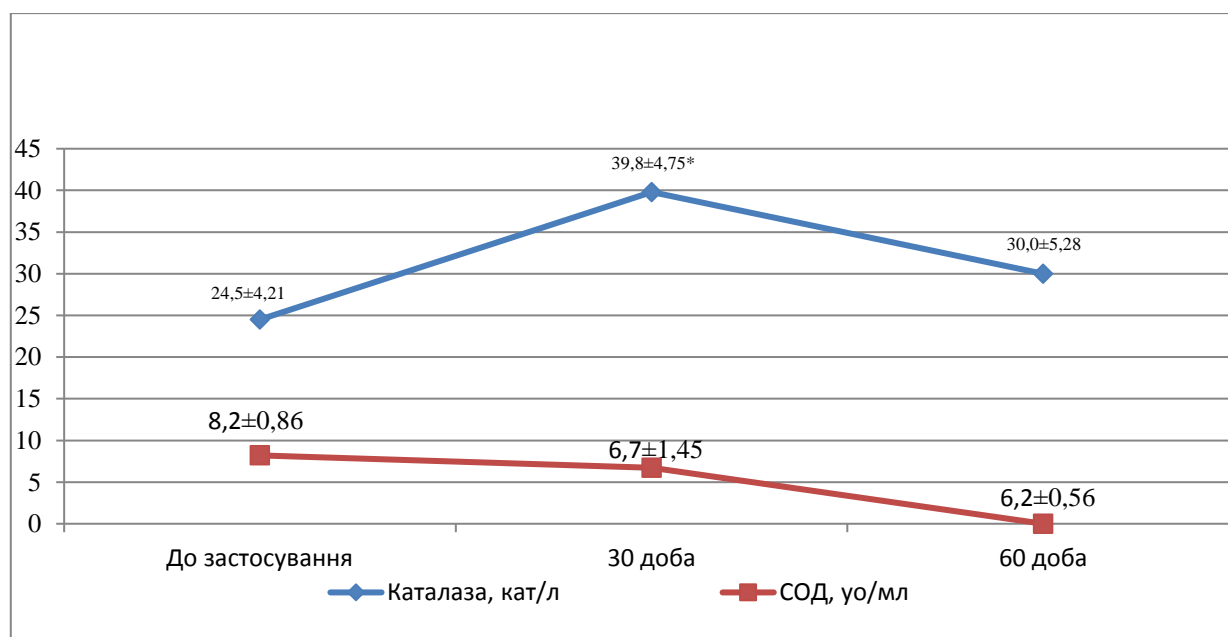


Рис. 1. Динаміка показників антиоксидантного стану крові (каталаза та супероксиддисмутаза) клінічно здорових собак, яким застосовували «Гепанефран».

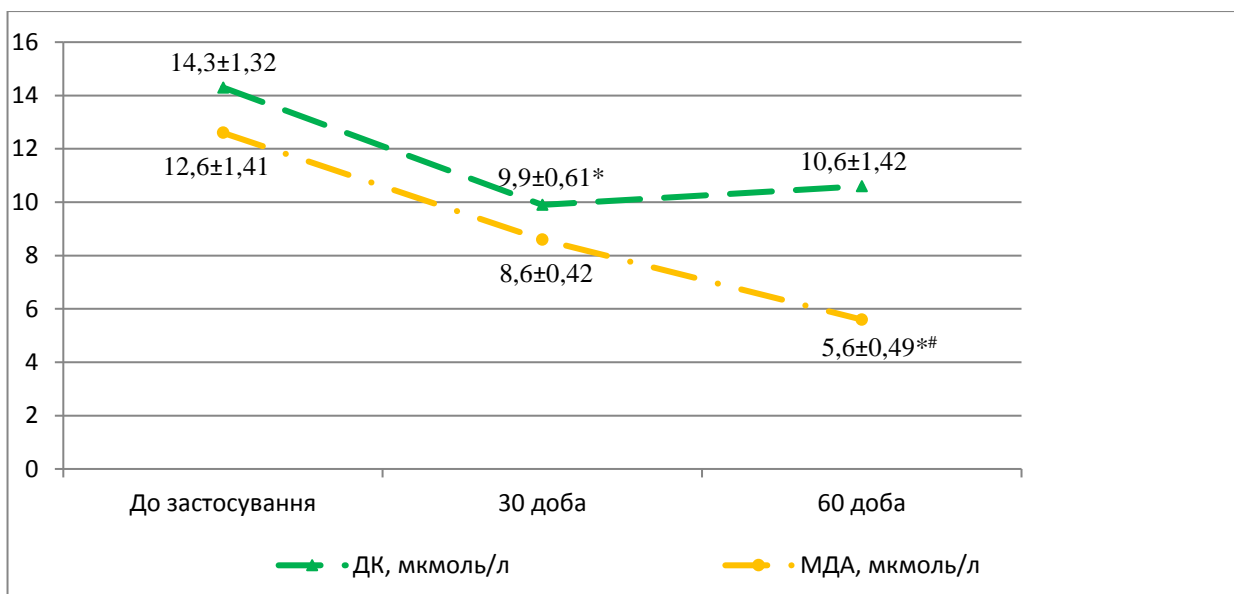


Рис. 2. Динаміка показників антиоксидантного стану (дієнові кон'югати та малоновий діальдегід) клінічно здорових собак, яким згодовували «Гепанефран».

ВИСНОВКИ

1. Переносимість препарату «Гепанефран», таблетки, виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна), за перорального застосування клінічно здоровим собакам, у дозі 4 мг/кг маси тіла тварини 1 раз на добу впродовж 30 діб, була доброю. За результатами порівняння досліджуваних клінічних, морфологічних і біохімічних показників на 30 та 60 добу дослідження з вихідними значеннями (отриманими перед застосуванням досліджуваного препарату) не було виявлено негативних змін та відзначено довготривалий позитивний вплив препарату на гематологічні показники собак.

2. Застосування препарату «Гепанефран» протягом 30 діб підвищує тонус організму, активує показники кровотворення, білкового обміну, імунного й антиоксидантного захисту, стабілізує біохімічний профіль сироватки крові та покращує фізіологічний стан організму клінічно здорових собак у цілому.

Перспективи досліджень. Вивчення впливу препарату «Гепанефран» на організм дрібних домашніх тварин, що мають захворювання різної етіології.

References

Dubynyna, E.E. et al. (1983). Aktyvnost i yzofermentnyj spektr superoksyddysmutazy erythrocytov i plazmy krovy cheloveka. Lab. delo, 10., 30–33. [in Russian].

Gusdinar, T. et al. (2011). Anti-inflammatory and antioxidant activity of quercetin-3, 3',4'-triacetate. J. Pharmacol. Toxicol. 6 (2), 182-188.

Harchenko, D.S. et al. (2009). Vplyv kvercetynu pry parenteral'nomu vvedenni na funkcional'ni pokaznyky nyrok shhuriv z nyrkovoju nedostatnostju na tli hronichnogo glomerulonefrytu. Klinichna farmacija, 2 (13), 50-53 [in Ukrainian].

Katerenchuk, I.P. (2015). Klinichne tlumachennja i diagnostychnе znachennja laboratornyh pokaznykiv u klinici vnutrishnoi medycyny: Navchal'nyj posibnyk. Poltava, 270. [in Ukrainian].

Kazmirchuk, V. Je. (2007). Interpretacija lejkogramy ta imunogramy zgidno z suchasnymy pozycijamy. Vnutrennjaja medycyna, 4 (4), 1-17. [in Ukrainian].

Kocjumbas, I. Ja. et al. (2013). Klinichni doslidzhennja veterynarnyh preparativ ta kormovyh dobavok. L.: TOV Vydavnychyj dim «SAM», 252 [in Ukrainian].

- Kocjumbas, I.Ja. et al. (2014). Imunotoksykologichnyj kontrol' veterynarnykh preparativ ta kormovykh dobavok: Metodychni rekomendacii', L'viv, 116 [in Ukrainian].
- Koroljuk, M.A. et al. (1988). Metod opredelenyja aktyvnosti katalazy. Lab. delo, 1, 16-19 [in Russian].
- Kovalev, V.B. et al. (1999). Mehanyzmy lechebnogo dejstvyja byoflavonoyda kvercetyna. Ukrai'ns'kyj medychnyj al'manah., 2(4),176-182 [in Russian].
- Maciel, R.M. et al. (2013). Antioxidant and anti-inflammatory effects of quercetin in functional and morphological alterations in streptozotocin-induced diabetic rats. Res. Vet. Sci. 95 (2), 389–397.
- Maksjutyna, N.P. et al. (2012). Byoflavonoydy kak organoprotektory: kvercetyn, korvytyn, kvertyn: monografyja. Kyiv, 274. [in Russian].
- Mazur, T. (1998). Konstantni metody matematychnoi' obrobky kil'kisnykh pokaznykiv. Veterynarna medycyna Ukrainy, 11, 35-37. [in Ukrainian]
- Min, Y. et al. (2007) Quercetin inhibits expression of inflammatory cytokines through attenuation of NK-kB and p38 MAPK in HMC-1 human mast cell line. Inflamm. Res., 56, 210-215
- Mohort, M.A. et al. (2009). Farmakodynamika kvercetynu ta jogo likars'kyh form. Farmakologija ta likarska toksykologija, 6, 3-7. [in Ukrainian]
- Murakami, A. et al. (2008). Multitargeted cancer prevention by quercetin. Canc. Lett., 269, 315-325.
- Park, H. et al. (2008). Flavonoids inhibit histamine release and expression of pro-inflammatory cytokines in mast cells. Ar. Pharm. Res., 31 (10), 1303-1311.
- Peluso, I. et al. (2015) .Flavonoids and immune function in human: a systematic review. Crit. Rev. Food Sci. Nutr., 55 (3), 383–395.
- VICH (2000). – VICH GL9: Good clinical practices /www.vichsec. org/pdf/2000/GI09. Statistical principles for veterinary clinical trials. CVMP/EWP/81976/2010.
- VICH (2008). – VICH GL43. Target Animal Safety for Veterinary Pharmaceutical Products /www.vichsec. org/pdf/2008/GI43.
- Vlizlo, V.V. et al. (2012). Laboratorni metody doslidzhennja u biologii, tvarynnyctvi ta veterynarnij medycyni: dovidnyk Lviv: Spolom, 764. [in Ukrainian].
- Vlyjanye flavonoydov na perekysnoe okyslenye lypydov i antyoksydantnye fermenty v pecheny krysa. Farmacyja yz veka v vek. Chast V. Syntez byologychesky aktyvnykh veshhestv dlja sozdanyja farmacevtycheskykh substancyj. Farmakolog. yssledovanyja: Trudy nauchn.-prakt. konf. Sankt-Peterburg, 2008, 67–71. [in Russian].
- Winnicka, A. (1997). Wartosci referencyjne podstawowych badan laboratoryjnych w weterynarii Warszawa. 115.
- Zhang, M. et al. (2011). Antioxidant properties of quercetin Adv. Exp. Med. Biol. 701, 283-289.
- Zupanec, K.O. et al. (2010). Doslidzhennja vplyvu kompozycji na osnovi kvercetynu ta pohidnykh gljukozaminu na procesy apoptozu hondrocytiv v umovah rozvytku eksperymental'nogo osteoartrytu. Liky Ukrainy pljus, 3 (12), 47–50. [in Ukrainian].