

УДК 615.035.1:615.322

<https://doi.org/10.24959/ubphj.19.222>О. В. Геруш¹, Л. В. Яковлєва²¹ Буковинський державний медичний університет² Національний фармацевтичний університет

Вивчення гепатопротекторної дії нового рослинного засобу «Гепатропін» на моделі гепатиту у щурів, викликаного туберкулостатичними лікарськими засобами

Актуальність. Відомо, що протитуберкульозні лікарські засоби (ЛЗ) є гепатотоксичними. Лікування хворих на туберкульоз передбачає використання комплексу протитуберкульозних ЛЗ (4-6) одночасно, що викликає розвиток тяжких токсичних гепатитів. Останні становлять 60 % на тлі застосування ЛЗ першого ряду і 42,4 % – на тлі використання препаратів другого ряду. У 10-28 % пацієнтів розвиток тяжких гепатитів вимагає скасування протитуберкульозної хіміотерапії. Умови, що склалися, вимагають пошуку та створення нових рослинних ЛЗ для профілактики та лікування гепатитів, викликаних лікарськими засобами.

Мета дослідження – оцінити ефективність нового комплексного рослинного засобу (КРЗ) у вигляді гранул «Гепатропін» в умовах експериментального гепатиту, викликаного туберкулостатичними лікарськими засобами.

Матеріали та методи. Вивчення гепатопротекторної активності нового комплексного рослинного засобу гранул «Гепатропін» (внутрішньошлунково 900 мг/кг один раз на день) на моделі гепатиту, викликаного внутрішньошлунковим введенням суміші туберкулостатиків (Ізоніазид 50 мг/кг, Рифампіцин 500 мг/кг, Піразинамід 1500 мг/кг) у вигляді водної суспензії впродовж 14 днів, у порівнянні з референс-препаратом, що містить екстракти рутки лікарської і плодів розторопші плямистої (внутрішньошлунково 35 мг/кг один раз на день). Для оцінки загального стану тварин оцінювали їх виживання, для оцінки функціонального стану печінки визначали в сироватці крові активність ферментів аланінамінотрансферази (АЛАТ), лужної фосфатази (ЛФ), масовий коефіцієнт печінки (МКП). Інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і активність антиоксидантної системи (АОС) оцінювали відповідно за рівнем ТБК-активних продуктів (ТБК-АП), відновленого глутатіону (ВГ) в сироватці крові і активності ферменту каталази в гомогенаті печінки. Стан ліпідного обміну оцінювали за рівнем холестерину і загальних ліпідів у сироватці крові.

Результати та їх обговорення. Гранули «Гепатропін» сприяли зниженню МКП з 4,02 % до 3,66 % і активності ЛФ в 1,4 рази, АЛАТ – в 1,6 рази в сироватці крові, ТБК-АП – в 1,4 рази, підвищенню рівня ВГ у гомогенаті печінки і каталази в сироватці крові відповідно в 1,7 і 1,9 рази, а також зниженню рівня загальних ліпідів і холестерину в сироватці крові відповідно в 2,2 і 3,6 рази відносно аналогічних показників у нелікованих тварин.

Висновки. Встановлено гепатопротекторний ефект рослинного засобу «Гепатропін» за вираженістю нормалізуючого впливу на порушений рівень ліпідів у сироватці крові, про- і антиоксидантний баланс. За вказаними показниками засіб «Гепатропін» перевищував дію препарату порівняння Гепабене. Наявність вираженої гепатопротекторної дії обґрунтовує доцільність подальшого застосування засобу «Гепатропін» для корегування гепатотоксичних ефектів протитуберкульозних препаратів.

Ключові слова: експериментальний гепатит, викликаний туберкулостатичними лікарськими засобами; рослинні засоби; гепатопротекторна активність

O. Gerush¹, L. Iakovlieva²¹ Bukovinian State Medical University² National university of pharmacy

Study of hepatoprotective effect of a new herbal remedy "Hepatropin" on a model of hepatitis in rats caused by tuberculostatic medicines

Topicality. It is known that anti-tuberculosis (TB) drugs is hepatotoxic. Treatment of patients with tuberculosis involves the use of anti-TB drugs (4-6) complex at the same time, which causes the development of severe toxic hepatitis. Severe toxic hepatitis occurs during the treatment of first-line drugs in 60 % of patients and 42.4 % when used of second-line drugs. In 10-28 % of patients the development of severe hepatitis requires the abolition of anti-TB chemotherapy. The existing conditions require the search and creation of new herbal drugs for the prevention and treatment of hepatitis caused by drugs

Aim. To evaluate the effectiveness of a new complex herbal medicine (CHM) "Hepatropin" in the form of granules in the experimental hepatitis conditions caused by tuberculostatic drugs.

Materials and methods. Study of hepatoprotective activity of a new CHM, "Hepatropin" granules (intragastrically 900 mg/kg once a day) on a model of hepatitis caused by intragastric administration of tuberculostatics mixture (Isoniazid 50 mg/kg, Rifampin 500 mg/kg, Pyrazinamide 1500 mg/kg) in the form of aqueous suspension for 14 days, in comparison with a reference medicine containing extracts of *Fumaria officinalis* and *Silybum marianum* fruits (intragastrically 35 mg/kg once a day). To assess the general condition of the animals, their survival was assessed; for the assessment of the functional state of the liver; the activity of the enzymes alanine aminotransferase (AlAT), alkaline phosphatase (Aph), liver mass coefficient (LMC) were determined in the serum. The processes intensity of lipid peroxidation (LPO) and the antioxidant system activity (AAS) was evaluated in accordance with the TBA-active products level (TBA-AP), reduced glutathione (RG) in serum and the activity of the antioxidative enzyme catalase in the liver homogenate. The state of lipid metabolism was assessed by the cholesterol level and total lipids in serum.

Results and discussion. Granules "Hepatropin" contributed to a decrease in LMC from 4.02 % to 3.66 % and alkaline phosphatase activity 1.4 times, ALAT 1.6 times in serum, TBA-AP 1.4 times, increased level of RG in the homogenate liver and catalase in the blood serum, respectively, 1.7 and 1.9 times, as well as a decrease in the level of total lipids and cholesterol in the blood serum, respectively, 2.2 and 3.6 times relative to similar indicators in untreated animals.

Conclusions. The hepatoprotective effect of the herbal medicine "Hepatropin" has been established. The severity of normalizing effect on the disturbed lipids level in the serum, pro- and antioxidant balance. According to indicators, the drug "Hepatropin" exceeded the effect of the reference drug. The presence of a pronounced hepatoprotective action justifies the further expediency study with the aim of practical "Hepatropin" agent application for the correction of the hepatotoxic effects of anti-tuberculosis drugs.

Key words: *experimental hepatitis caused by tuberculostatic drugs; herbal medicines; hepatoprotective activity*

О. В. Геруш¹, Л. В. Яковлева²

¹ Буковинский государственный медицинский университет

² Национальный фармацевтический университет

Изучение гепатопротекторного действия нового растительного средства «Гепатропин» на модели гепатита у крыс, вызванного туберкулостатическими лекарственными средствами

Актуальность. Известно, что противотуберкулезные лекарственные средства (ЛС) являются гепатотоксичными. Лечение больных туберкулезом предусматривает использование комплекса противотуберкулезных ЛС (4-6) одновременно, что вызывает развитие тяжелых токсических гепатитов. Последние составляют 60 % на фоне применения ЛС первого ряда и 42,4 % – на фоне использования препаратов второго ряда. У 10-28 % пациентов развитие тяжелых гепатитов требует отмены противотуберкулезной химиотерапии. Сложившиеся условия требуют поиска и создания новых растительных ЛС для профилактики и лечения гепатитов, вызванных лекарственными средствами.

Цель исследования – оценить эффективность нового комплексного растительного средства (КРС) в виде гранул «Гепатропин» в условиях экспериментального гепатита, вызванного туберкулостатическими лекарственными средствами.

Материалы и методы. Изучение гепатопротекторной активности нового комплексного растительного средства гранул «Гепатропин» (внутрижелудочно 900 мг/кг один раз в день) на модели гепатита, вызванного внутрижелудочным введением смеси туберкулостатиков (Изониазид 50 мг/кг, Рифампицин 500 мг/кг, Пиразинамид 1500 мг/кг) в виде водной суспензии на протяжении 14 дней, в сравнении с референс-препаратом, содержащим экстракты дымянки лекарственной и плодов расторопши пятнистой (внутрижелудочно 35 мг/кг один раз в день). Для оценки общего состояния животных оценивали их выживание, для оценки функционального состояния печени определяли в сыворотке крови активность ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), массовый коэффициент печени (МКП). Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность антиоксидантной системы (АОС) оценивали в соответствии с уровнем ТБК-активных продуктов (ТБК-АП), восстановленного глутатиона (ВГ) в сыворотке крови и активности антиоксидативного фермента каталазы в гомогенате печени. Состояние липидного обмена оценивали по уровню холестерина и общих липидов в сыворотке крови.

Результаты и их обсуждение. Гранулы «Гепатропин» способствовали снижению МКП с 4,02 % до 3,66 % и активности ЩФ в 1,4 раза, АлАТ – в 1,6 раза в сыворотке крови, ТБК-АП – в 1,4 раза, повышению уровня ВГ в гомогенате печени и каталазы в сыворотке крови соответственно в 1,7 и 1,9 раза, а также снижению уровня общих липидов и холестерина в сыворотке крови соответственно в 2,2 и 3,6 раза относительно аналогичных показателей у нелеченных животных.

Выводы. Установлен гепатопротекторный эффект растительного средства «Гепатропин» по выраженности нормализующего влияния на нарушенный уровень липидов в сыворотке крови, про- и антиоксидантный баланс. По указанным показателям средство «Гепатропин» превышало действие препарата сравнения. Наличие выраженного гепатопротекторного действия обосновывает целесообразность дальнейшего изучения с целью практического применения средства «Гепатропин» для коррекции гепатотоксических эффектов противотуберкулезных препаратов.

Ключевые слова: *экспериментальный гепатит, вызванный туберкулостатическими лекарственными средствами; растительные средства; гепатопротекторная активность*

ВСТУП

У загальної структурі патології печінки і в структурі несприятливих побічних реакцій хіміотерапії туберкульозної інфекції ураження печінки у хворих на туберкульоз, викликане впливом етіотропних препаратів посідає одну з провідних позицій [1-5]. Лікування туберкульозу передбачає використання комбінованої хіміотерапії (4-6 одночасно призначених препаратів), викликаючи значне медикаментозне навантаження на один з основних органів детоксикації ксенобіотиків – печінку. У зв'язку з цим одне з про-

відних місць серед ускладнень комбінованої хіміотерапії туберкульозу посідають лікарські ураження печінки, частота яких становить 60 % на тлі застосування препаратів першого ряду, а при використанні препаратів другого ряду – 42,4% [1-5]. Лікарські ураження печінки перешкоджають проведенню повноцінної етіотропної терапії і вимагають її скасування у 11-28 % пацієнтів [1, 2].

Одним з основних підходів до профілактики і лікування гепатотоксичних реакцій на фоні протитуберкульозної терапії є використання гепатопротек-

торів [6]. Враховуючи викладене, ще на етапі доклінічного вивчення нових потенційних гепатопротекторів актуальними є дослідження їх дії на експериментальних моделях ушкодження печінки, викликаних протитуберкульозними лікарськими засобами (ЛЗ).

Мета роботи полягає в оцінці ефективності нового комплексного рослинного засобу (КРЗ) у вигляді гранул під умовною назвою «Гепатропін» в умовах експериментального гепатиту, викликаного туберкулоstaticами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктами дослідження були гранули КРЗ «Гепатропін» і лікарський засіб, що містить екстракти рутки лікарської і плодів розторопші плямистої [6], як препарат порівняння (ПП). Гранули «Гепатропін» – новий комплексний фармакологічний засіб, що містить нативні порошки квіток календули, ромашки, кореня солодки голої, листя кропиви дводомної, кореневища з корінням валеріани лікарської, плодів шипшини коричної, насіння каштану кінського і пшеничні висівки [7, 8].

Експеримент проведено на 40 білих безпородних щурах масою 190-210 г по 10 тварин у групі. Тварини були розділені на 4 групи: 1-а група – інтактний контроль (ІК), 2-а – позитивний контроль (ПК) – нелікована патологія, 3-тя група – тварини, яким вводили ПП, 4-а група – тварини, яким вводили досліджуваний засіб «Гепатропін». Щурам другої, третьої і четвертої груп з метою моделювання токсичного гепатиту внутрішньошлунково вводили суміш туберкулоstaticів (Ізоніазид 50 мг/кг, Рифампіцин 500 мг/кг і Піразинамід 1500 мг/кг) у вигляді водної суспензії

впродовж 14 днів [2]. Досліджуваний засіб гранули «Гепатропін» у дозі 900 мг/кг і препарат порівняння екстракти рутки лікарської і плодів розторопші плямистої (Гепабене) в дозі 88 мг/кг вводили внутрішньошлунково впродовж тижня щодня до введення суміші туберкулоstaticчних ЛЗ і за 1 годину до них щодня впродовж 14 днів. Використана доза (900 мг/кг) гранул «Гепатропін» була обґрунтована в попередніх дослідженнях як найбільш ефективна [9]. Препарат порівняння, екстракти рутки лікарської і плодів розторопші плямистої використовували в дозі 88 мг/кг, визначеній у результаті перерахунку з ефективної дози для людини з урахуванням коефіцієнта видової чутливості людини та щурів [10].

Ефективність досліджуваних засобів визначали за такими показниками: відсоток виживання тварин, масовий коефіцієнт печінки (МКП) [11], активність аланінамінотрансферази АлАТ (методом Райтмана-Френкеля за допомогою тест-набору «Lachema» виробництва Чехії), рівень лужної фосфатази (ЛФ), концентрація холестерину і загальних ліпідів у сироватці крові [11]; вміст ТБК-активних продуктів (ТБК-АП), рівень відновленого глутатіону (ВГ) в гомогенаті печінки і активність каталази в сироватці крові [11]. Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики за допомогою програм «STATISTICA® for Windows 6,0» (StatSoft Inc., США) з використанням критерію Стьюдента з поправкою Бонфероні при рівні статистичної значущості $p \leq 0,05$ [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати експерименту наведені в таблиці. Гепатит, викликаний туберкулоstaticами,

Таблиця

ВПЛИВ ЗАСОБУ «ГЕПАТРОПІН» НА ПОКАЗНИКИ, ЯКІ ХАРАКТЕРИЗУЮТЬ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ У ЩУРІВ НА МОДЕЛІ ГЕПАТИТУ, ВИКЛИКАНОГО ТУБЕРКУЛОСТАТИЧНИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Показники	Групи тварин			
	інтактний контроль (n = 5)	позитивний контроль (патологія) (n = 7)	патологія + гранули «Гепатропін» у дозі 900 мг/кг (n = 6)	патологія + ПС ЕДР у дозі 88 мг/кг (n = 6)
Виживання, %	100	75	83	83
МКП	3,50 ± 0,15	4,02 ± 0,13*	3,66 ± 0,27**	3,61 ± 0,13**
Сироватка крові				
АлАТ, мккат/л • год	0,38 ± 0,02	0,78 ± 0,02*	0,49 ± 0,02**	0,55 ± 0,06*/**
ЛФ, мкмоль/с • л	7,22 ± 1,09	10,27 ± 0,51*	6,32 ± 0,70**	5,53 ± 0,61**
Холестерин, г/л	0,77 ± 0,07	1,90 ± 0,09*	0,53 ± 0,08**	0,78 ± 0,06**
Загальні ліпіди, г/л	1,31 ± 0,10	2,41 ± 0,22*	1,08 ± 0,15**/**	1,89 ± 0,24
Каталаза, ум. од.	36,97 ± 2,78	28,54 ± 1,56*	53,51 ± 4,46**/**	54,60 ± 9,08*
Гомогенат печінки				
ТБК-АП, мкмоль/г	0,37 ± 0,03	0,74 ± 0,02*	0,27 ± 0,04**/**	0,50 ± 0,03**/**
ВГ, мкмоль/г	3,27 ± 0,08	2,20 ± 0,10*	3,64 ± 0,20**/**	2,65 ± 0,09*

Примітки: * – статистично достовірні відмінності щодо інтактного контролю, $p < 0,05$; ** – статистично достовірні відмінності щодо позитивного контролю, $p < 0,05$; *** – статистично достовірні відмінності щодо ПП ЕДР, $p < 0,05$.

характеризувався достовірними змінами функціонально-біохімічних показників у тварин групи ПК. Було зафіксовано 75 % виживання тварин. Спостерігали достовірне щодо ІК підвищення МКП, що свідчить про розвиток інфільтраційних запальних процесів в органі. Підтвердженням цього є достовірне підвищення вмісту ЛФ. Внаслідок посилення процесу цитолізу як результату деградації мембранних структур спостерігається достовірне підвищення активності в сироватці крові внутрішньоклітинного ензиму АлАТ. Внаслідок порушень метаболічної функції печінки відбувалося достовірне щодо ІК підвищення рівня холестерину і загальних ліпідів у сироватці крові.

Підтвердженням патологічних процесів в органі є порушення у про- і антиоксидантному балансі: відзначалося посилення процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і зниження активності антиоксидантного захисту. Встановлено достовірне підвищення ТБК-АП на тлі зниження рівня ВГ та антиоксидантного ферменту каталази. Це свідчить про інтенсифікацію процесів ПОЛ і про функціональну недієздатність глутатіонового і ферментного захисту (табл.).

Відомо, що Ізоніазид і Рифампіцин є індукторами ізоформ цитохрому СYP 2E1 і 3A4 [2, 5]. Активація СYP 3A4 призводить до підвищення метаболізму Ізоніазиду з утворенням токсичних метаболітів, що пояснює потенціювання гепатотоксичних ефектів при спільному введенні протитуберкульозних препаратів. Рифампіцин стимулює також ізоніазидгідролази, що призводить до збільшення утворення гідрозину, особливо у пацієнтів з повільним ацетилюванням, підвищуючи тим самим токсичний потенціал препаратів [5]. Піразинамід здатен активувати ПОЛ, виснажуючи антиоксидантні резерви, пошкоджуючи мембранні структури гепатоцитів, потенціюючи гепатотоксичну дію Рифампіцину та Ізоніазиду [2].

Під впливом гранул «Гепатропін» у дозі 900 мг/кг, як і під впливом ПП, спостерігали зниження інфільтраційних запальних процесів в органі, про що свідчить достовірне зниження показника МКП щодо ПК на тлі 83 % виживання тварин (таблиця). Позитивний вплив гранул КРЗ «Гепатропін» на цитолітичні процеси в печінці відбивається в достовірному зниженні маркерного ферменту АлАТ в 1,6 рази відносно ПК. Ці ре-

зультати свідчать про відновлення цілісності гепатоцитів при введенні гранул КРЗ «Гепатропін» у дозі 900 мг/кг на рівні ПП.

На відміну від ПП, який достовірно знижував тільки підвищений рівень холестерину і не впливав на рівень загальних ліпідів, засіб «Гепатропін» сприяв зниженню обох показників ліпідного обміну. Це свідчить про більш ефективний нормалізуючий вплив досліджуваного засобу «Гепатропін» на порушений ліпідний обмін.

Гранули «Гепатропін» проявили виражені антиоксидантні властивості, статистично значимо знижували щодо ПК рівень ТБК-АП і підвищували рівень ВГ і активність каталази в сироватці крові. За вираженістю нормалізуючого впливу на порушений прота антиоксидантний баланс засіб «Гепатропін» перевищував препарат порівняння.

Таким чином, новий гепатотропний засіб «Гепатропін» проявляє виразний гепатопротекторний ефект на моделі гепатиту, викликаного протитуберкульозними засобами за всіма досліджуваними показниками. За вираженістю нормалізуючого впливу на порушений рівень ліпідів у сироватці крові, про- і антиоксидантний баланс засіб «Гепатропін» достовірно перевищує дію референс-препарату, який містить екстракти рутки лікарської і плодів розторопші плямистої (Гепабене).

ВИСНОВКИ

1. Встановлено виразний гепатопротекторний ефект рослинного засобу «Гепатропін» на моделі гепатиту, викликаного протитуберкульозними лікарськими засобами.
2. За вираженістю нормалізуючого впливу на порушення рівня ліпідів у сироватці крові, про- і антиоксидантного балансу засіб «Гепатропін» достовірно перевищував дію препарату порівняння, який містить екстракти рутки лікарської і плодів розторопші плямистої.
3. Наявність вираженої гепатопротекторної дії обґрунтовує доцільність подальшого вивчення засобу «Гепатропін» з метою його впровадження в медичну практику для корекції гепатотоксичності протитуберкульозних препаратів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Частота, характер и факторы риска лекарственно-индуцированного поражения печени при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом / Д. А. Иванова, С. Е. Борисов, А. М. Рыжов, Т. Н. Иванушкина // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 11 (90). – С. 25–31.
2. Суханов, Д. С. Фармакотерапия лекарственных поражений печени при туберкулезе (экспериментально-клиническое исследование) : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.16 / Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – СПб., 2014. – 273 с.
3. Antituberculosis drug-induced liver injury: an ignored fact, assessment of frequency, patterns, severity and risk factors / I. Naqvi, K. Mahmood, A. Talib, A. Mahmood // Open J. of Gastroenterol. – 2015. – № 5. – P. 173–184. <https://doi.org/10.4236/ojgas.2015.512027>
4. Incidence, Clinical Features and Impact on Anti-Tuberculosis Treatment of Anti-Tuberculosis Drug Induced Liver Injury (ATLI) in China / P. Shang, Y. Xia, F. Liu et al. // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6 (7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021836>
5. Ramappa, V. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs : mechanisms and management / V. Ramappa, G. P. Aithal // J. Clin. Exp. Hepatol. – 2013. – Vol. 3 (1). – P. 37–49. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2012.12.001>
6. Гепатопротектори в лікуванні захворювань печінки : клініко-біохімічні механізми дії / Н. В. Харченко та ін. // Здоров'я України. – 2013. – № 1 (27). – С. 28–29.

7. Експериментальне вивчення гранул «Гепатотропін» як потенційного гепатотропного засобу / О. В. Геруш, Л. В. Яковлева, Ю. Б. Лар'яновська, Т. С. Сахарова // Укр. біофармац. журн. – 2015. – № 2 (37). – С. 44–48.
8. Исследование влияния гранул «Гепатропин» на течение хронического экспериментального гепатита / Л. В. Яковлева и др. // Universum : Медицина и фармакология : электрон. науч. журн. – 2016. – № 10 (32). – Режим доступа : <http://7universum.com/ru/med/archive/item/3761> (дата обращения: 08.02.2019).
9. Дослідження гепатозахисної дії нового рослинного засобу «ШКТ-2» / Л. В. Яковлева та ін. // Вісник фармації. – 2011. – №3 (67). – С. 70–73.
10. Уланова, И. П. К вопросу об учете поверхности тела экспериментальных животных при токсикологическом исследовании / И. П. Уланова, К. К. Сидоров, А. И. Халепо. – Ленинград : Медицина, 1968. – Вып. 10. – С. 18–25.
11. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / За ред. чл.-кор. НАМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. В. П. Фисенко. – М. : Ремедиум, 2000. – С. 349–354.

REFERENCES

1. Ivanova, D. A., Borisov, S. E., Ryzhov, A. M., Ivanushkina, T. N. (2013). *Tuberkulez i bolezni legkih*, 11 (90), 25–31.
2. Sukhanov, D. S. (2014). Farmakoterapiia lekarstvennykh porazhenii pečeni pri tuberkuleze (eksperimentalno-klinicheskoe issledovanie). *Doctor's thesis*. St-Petersburgskaia gosudarstvennaia meditsinskaia akademiia im. I. I. Mechnikova Federalnogo agentstva po zdravookhraneniui i sotcialnomu razvitiiu. St-Petersburg, 273.
3. Naqvi, I. H., Mahmood, K., Talib, A., & Mahmood, A. (2015). Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury : An Ignored Fact, Assessment of Frequency, Patterns, Severity and Risk Factors. *Open Journal of Gastroenterology*, 5 (12), 173–184. <https://doi.org/10.4236/ojgas.2015.512027>
4. Shang, P., Xia, Y., Liu, F., Wang, X., Yuan, Y., Hu, D., ... Zhan, S. (2011). Incidence, Clinical Features and Impact on Anti-Tuberculosis Treatment of Anti-Tuberculosis Drug Induced Liver Injury (ATLI) in China. *PLoS ONE*, 6 (7), e21836. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021836>
5. Ramappa, V., & Aithal, G. P. (2013). Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs : Mechanisms and Management. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 3 (1), 37–49. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2012.12.001>
6. Kharchenko, N. V., Anokhin, G. A., Chekman, S. I., Korulya, I. A., Kharchenko, V. V. (2013). *Zdorov'ia Ukrainy*, 1 (27), 28–29.
7. Herush O. V., Yakovlieva L. V., Lar'ianovska Yu. B., Sakharova T. S. (2015). *Ukrains'kij biofarmaceutičnij žurnal*, 2 (37), 44–48.
8. Iakovlieva, L. V., Gerush, O. V., Laryanovskaya, Yu. B., Spiridonov, S. V., Mishchenko, O. Ya. (2016). *Universum: Meditsina i farmakologija : elektronnyi nauchnyi žurnal*, 10 (32). Available at: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/3761>
9. Iakovlieva, L. V., Herush, O. V., Spiridonov, S. V. (2011). *Visnik farmacii*, 3 (67), 70–73.
10. Ulanova, I. P., Sidorov, K. K., Khalepo, A. I. (1968). K voprosu ob uchetе poverkhnosti tela eksperimentalnykh zhivotnykh pri toksikologicheskom issledovanii. *Leningrad : Meditsina*, 10, 18–25.
11. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv : Metodychni rekomendatsii*. Kyiv : Avitsenna, 528.
12. Fisenko, V. P. (Ed). (2000). *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniiu novykh farmakologicheskikh veshchestv*. Moscow : Remedium, 349–354.

Відомості про авторів:

Геруш О. В., канд. фарм. наук, доцент, завідувач кафедри фармації, Буковинський державний медичний університет.

E-mail: ogerush@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8269-5034>

Яковлева Л. В., д-р фарм. наук, професор, завідувач кафедри фармакоелектроніки, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: iakovlievalv@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9961-4664>

Information about authors:

Gerush O., PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacy, Bukovinian State Medical University.

E-mail: ogerush@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8269-5034>

Iakovlieva L., Doctor of Pharmacy, professor, head of the Department of Pharmacoeconomics, National University of Pharmacy.

E-mail: iakovlievalv@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9961-4664>

Сведения об авторах:

Геруш О. В., канд. фарм. наук, доцент, заведующий кафедрой фармации, Буковинский государственный медицинский университет.

E-mail: ogerush@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8269-5034>

Яковлева Л. В., д-р фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой фармакоэкономики, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: iakovlievalv@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9961-4664>

Надійшла до редакції 12.04.2019 р.