

Рекомендовано д. мед. н., професором І. М. Риженко

УДК 615.451.16:582.734.3:581.45

DOI: 10.24959/cphj.17.1426

К. О. Калько, С. М. Дроговоз, О. О. Койро, А. Ю. Позднякова

Національний фармацевтичний університет

ЦИРКАДІАННІ ОСОБЛИВОСТІ АНТИОКСИДАНТНИХ ТА МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЛУТАРГІНУ В УМОВАХ ГОСТРОГО ХРОНОДЕТЕРМІНОВАНОГО ПАРАЦЕТАМОЛОВОГО ГЕПАТИТУ

Захворювання гепатобілярної системи посідають провідне місце серед захворювань органів шлунково-кишкового тракту. Однією з основних груп препаратів, що застосовуються для їх лікування, є гепатопротектори. Активний розвиток хронофізіології, хронопатології та хронофармакології створив можливість встановлення хронопортретів препаратів. Врахування останніх дозволить суттєво оптимізувати фармакотерапію.

Саме тому **мета даного дослідження** – оцінка циркадіанної залежності антиоксидантної та мембранопротекторної активності глутаргіну. Вибір даного препарату як об'єкта наших досліджень зумовлений його частим застосуванням у клінічній практиці.

Матеріали та методи. Дослідження проведене на моделі гострого парацетамолового гепатиту, змодельованого у хронодетермінованому режимі: у ранковий (09.00), денний (15.00), вечірній (21.00) та нічний (03.00) періоди доби. Доза парацетамолу в експерименті складала 1000 мг/кг. Глутаргін вводили в дозі 135 мг/кг у лікувально-профілактичному режимі, тобто за 1 год до та через 2 год після введення парацетамолу.

Результати. Проведені дослідження дозволили виявити особливості десинхронізації прооксидантно-антиоксидантного балансу та активності маркерів цитолізу в залежності від періоду доби, в який моделювали парацетамоловий гепатит, та встановити добові особливості їх корекції глутаргіном. Найбільш виразне зменшення активності АлаТ і АсАТ при застосуванні глутаргіну спостерігалось на тлі нічного та денного моделювання гепатиту, що, ймовірно, пов'язано з циркадіанними особливостями прояву антиоксидантної та мембраностабілізуючої активності цього препарату.

Висновки. Виявлені циркадіанні особливості регулювання прооксидантно-антиоксидантного балансу глутаргіном на тлі парацетамолового гепатиту слід враховувати при розробці комплексного хронопортрету цього препарату.

Ключові слова: печінка; циркадіанний ритм; гепатопротектори; глутаргін

K. O. Kalko, S. M. Drogovoz, O. O. Koyro, A. Yu. Pozdniakova

National University of Pharmacy

Circadian peculiarities of antioxidant and membrane-protective properties of glutargin in acute chrono-determined paracetamol-induced hepatitis

Hepatobiliary system diseases take a leading position among diseases of the gastrointestinal tract. One of the main groups of drugs used for their treatment is hepatoprotectors. Active development of chronophysiology, chronopathology and chronopharmacology creates the possibility of determining chronoportraits of drugs. Considering the latter it allows significantly optimizing the pharmacotherapy.

Aim. To assess the circadian dependence of the antioxidant and membrane-protective activity of glutargin. The choice of the drug as the object of our study was made due to its frequent use in clinical practice.

Materials and methods. The study was conducted on the model of acute paracetamol-induced hepatitis in the following chronosimulated mode: in the morning (09.00), in the daytime (15.00), in the evening (21.00) and at night (03.00). The dose of paracetamol in the experiment was 1000 mg/kg in rats. Glutargin was administered in the therapeutic and preventive mode in the dose of 135 mg/kg, i.e. an hour before administration of paracetamol and 2 hours after it.

Results. The study conducted revealed the peculiarities of dysynchronosis of the prooxidant-antioxidant balance and the activity of cytolysis markers depending on the period of the day, in which paracetamol-induced hepatitis was simulated; it allowed determining the peculiarities of their correction with glutargin. The most distinct decrease in the AlAT and AsAT activity when using glutargin was observed against the background of night and day simulation of hepatitis. It is probably due to the circadian peculiarities of antioxidant and membrane-stabilizing properties of this drug.

Conclusions. The circadian regulation peculiarities of prooxidant-antioxidant balance obtained with glutargin against the background of paracetamol-induced hepatitis should be considered when developing a comprehensive chronoportrait of this drug.

Key words: liver; circadian rhythm; hepatoprotectors; glutargin

Е. А. Калько, С. М. Дроговоз, О. О. Коירו, А. Ю. Позднякова

Национальный фармацевтический университет

Циркадианные особенности антиоксидантных и мембранопротекторных свойств глутаргина в условиях острого хронодетерминированного парацетамолового гепатита

Заболевания гепатобилиарной системы занимают лидирующее место среди заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Одной из основных групп препаратов, используемых для их лечения, являются гепатопротекторы. Активное развитие хронофизиологии, хронопатологии и хронофармакологии создает возможность определения хронопортретов препаратов. Учитывая последние, можно существенно оптимизировать фармакотерапию.

Именно поэтому **целью данного исследования** была оценка суточной зависимости проявления антиоксидантной и мембранопротекторной активности глутаргина. Выбор данного препарата как объекта наших исследований обусловлен частым его использованием в клинической практике.

Материалы и методы. Исследования проведены на модели острого парацетамолового гепатита, моделированного в хронодетерминированном режиме: в утренний (09.00), дневной (15.00), вечерний (21.00) и ночной (03.00) периоды суток. Доза парацетамола в эксперименте составляла 1000 мг/кг. Глутаргин в дозе 135 мг/кг вводили в лечебно-профилактическом режиме, то есть за 1 час до и через 2 час после введения парацетамола.

Результаты. Проведенные исследования позволили установить особенности десинхронизации прооксидантно-антиоксидантного баланса и активности маркеров цитолиза в зависимости от времени суток, когда моделировали острый парацетамоловый гепатит, и установить суточные особенности их коррекции глутаргином. Наиболее выраженное снижение активности АлАТ и АсАТ при применении глутаргина наблюдалось на фоне ночного и дневного моделирования гепатита, что, вероятно, связано с циркадианными особенностями проявления антиоксидантных и мембраностабилизирующих свойств этого препарата.

Выводы. Выявленные циркадианные особенности регулирования прооксидантно-антиоксидантного баланса глутаргином на фоне парацетамолового гепатита следует учитывать при разработке комплексного хронопортрета этого препарата.

Ключевые слова: печень; циркадианный ритм; гепатопротекторы; глутаргин

Група препаратів, яка часто застосовується в терапії захворювань гепатобіліарної системи, – гепатопротектори [1-3]. Незважаючи на прогрес у гепатології та медицині в цілому, захворювання гепатобіліарної системи посідають лідируючі позиції серед захворювань органів шлунково-кишкового тракту [4]. Активний розвиток хронофізіології, хронопатології, хронофармакології та хронотерапії став підґрунтям для вивчення особливостей хронопрофілів препаратів [5-7]. Не викликає сумніву, що врахування особливостей хроноефективності та хронотоксичності лікарських засобів суттєво оптимізує терапію захворювань [8]. Однак на теперішній час дані такого характеру обмежені та встановлені лише для незначної кількості препаратів окремих лікарських груп [5, 6].

Глутаргін – гепатопротектор, антиоксидантний та мембранопротекторний ефекти якого зумовлені дією амінокислот, що входять до його складу. L-аргінін є субстратом для утворення оксиду азоту, який чинить антиоксидантну дію [9, 10]. Глутаміновій кислоті притаманна власна антиоксидантна активність, вона використовується для синтезу глутатіону [9, 11]. Слід зазначити здатність цих амінокислот брати участь у процесах нейтралізації та виведення з організму аміаку [12]. Суттєве зростання рівня останнього в крові зустрічається при багатьох захворюваннях, які супроводжуються ушкодженнями печінки (вірусні гепатити із тяжким перебігом, гострий алкогольний гепатит, цироз печінки різного генезу, жовтушна форма лептоспірозу, гострий жировий гепатоз вагітних, гепаторе-

нальний синдром) [13]. Слід зазначити той важливий факт, що гепатозахисний ефект глутаргину зберігається і при наявності внутрішньопечінкового холестазу, тимчасом як більшість відомих гепатопротекторів у даних умовах не виявляє лікувальної дії [9, 14]. Відсутність інформації щодо циркадианних особливостей реалізації антиоксидантної та мембранопротекторної активності глутаргину спонукала до проведення відповідних досліджень. Слід зазначити, що антиоксидантна та мембранопротекторна дія є фундаментальним компонентом інтегральної гепатопротекторної активності. Саме тому **мета даного дослідження** – оцінка циркадианної залежності прояву антиоксидантної та мембранопротекторної активності глутаргину в умовах гострого парацетамолового гепатиту.

Матеріали та методи

Вивчення циркадианних особливостей реалізації антиоксидантної та мембранопротекторної дії проведено на моделі гострого одноденного парацетамолового гепатиту у щурів [15]. Контрольну патологію моделювали одноразовим введенням парацетамолу в дозі 1000 мг/кг маси тіла щура у вигляді суспензії на 2 % крохмальному гелі. Досліджувана модель гепатиту відтворювалася у хронодетермінованому режимі, тобто токсичну дозу парацетамолу вводили щурам у фіксовані години та періоди доби: 09.00 (ранок), 15.00 (день), 21.00 (вечір) та 03.00 (ніч), тому модель розглядається як гострий хронодетермінований парацетамоловий гепатит. Лабораторних тварин (щури-самиці масою

190-210 г) розподілили відповідно до досліджуваного періоду доби: ранковий (09.00), денний (15.00), вечірній (21.00) та нічний (03.00) (табл.). У кожному із досліджуваних періодів було по три групи тварин: інтактний контроль (n=8); контрольна патологія (парацетамол) (n=8); глутаргін (n=8).

Досліджуваний препарат глутаргін в дозі 135 мг/кг вводили в лікувально-профілактичному режимі, а саме за 1 годину до та через 2 години після введення парацетамолу. Дозу розраховували, використовуючи коефіцієнт видової чутливості Риболовлева [16]. Тварини груп інтактного контролю та контрольної патології одержували внутрішньошлунково питну воду в еквівалентному об'ємі та режимі. Через 24 год після введення токсичної дози парацетамолу щурів декапітували під наркозом, після чого проводили забір крові та виділення печінки. Отримували сироватку крові та готували гомогенати печінки. Антиоксидантну та мембранопротекторну дію препарату оцінювали за вмістом відновленого глутатіону (ВГ), ТБК-АП, активністю супероксиддисмутази (СОД), каталази та маркерів цитолізу – аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (АлАТ та АсАТ) [17].

Визначення активності трансаміназ у сироватці крові проводили спектрофотометричним методом за Райтманом-Френкелем із використанням стандартних наборів реактивів виробництва НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна) [13]. Вміст ТБК-АП, ВГ, активність СОД та каталази вимірювали в гомогенаті печінки, який отримували, використовуючи 0,5 М трис-НСІ буфер з рН 7,8. ТБК-реактанти визначали за методом [17], використовуючи коефіцієнт молярної екстинкції триметинового комплексу $1,56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Принцип цього методу базується на утворенні забарвлених сполук рожевого кольору при взаємодії малонового діальдегіду з тіобарбітуровою кислотою при нагріванні. Для визначення ВГ використовували модифікацію методу G. L. Ellman [18], що полягає в осадженні високомолекулярних сполук розчином кислоти сульфосаліцилової. Внаслідок реакції сульфгідрильних груп з реактивом Елмана відбувається руйнування дисульфідного зв'язку в реактиві, утворюється забарвлена сполука. Коефіцієнт молярної екстинкції 2-нітро-5-тіобензоату, використаний в розрахунках, складає $1,4 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Активність каталази визначали за кількістю розкладеного за одиницю часу пероксиду водню, використовуючи коефіцієнт молярної екстинкції перекису водню – $2,22 \cdot 10^4 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ [19]. Активність СОД визначали кінетично за модифікацією методу, який полягає у визначенні ступеня інгібування реакції аутоокиснення адреналіну СОД [18].

Дослідження особливості реалізації антиоксидантних та мембранопротекторних власти-

востей глутаргіну проводили у весняний сезон. Тварин утримували в розпліднику ЦНДЛ НФаУ (м. Харків) за стандартних умов температурного режиму, вологості повітря та світлового режиму, що відповідав природній тривалості світлового дня 12-13 год. З метою нівелювання впливу світлового фактора на синтез мелатоніну у вечірній та нічний періоди досліди проводили під інфрачервоною лампою [20]. Дані обробляли статистично за допомогою програми «Statistica 8,0». Використовували непараметричний критерій Манна-Уїтні. При порівнянні показників було прийнято рівень значущості $p < 0,05$ [21]. Усі маніпуляції та евтаназію тварин проводили відповідно до міжнародних та національних вимог (Страсбург, 1986 р.; Київ, 2001 р.) [22]. Протокол дослідження схвалено локальним етичним комітетом (протокол № 3 від 18.03.17 р.).

Результати та їх обговорення

У всі досліджувані періоди, в які моделювали контрольну патологію, спостерігалася тенденція до зменшення вмісту ВГ в гепатоцитах (на 18-20 %), однак зміни, які реєструвалися за активністю маркерів цитолізу, носили диференційований характер, тобто ступінь зростання активності АлАТ та АсАТ на тлі патології залежав від часу доби, коли її відтворювали (табл.).

Найсуттєвіше збільшення активності маркерів цитолізу спостерігалася при відтворенні гепатиту у вечірні (АлАТ та АсАТ – в 3,4 рази) та ранкові (АлАТ – в 1,7 рази та АсАТ – 2,5 рази) години. На тлі денного моделювання патології зростання активності маркерів цитолізу було мінімальним (активність АлАТ не змінювалась, тимчасом як активність АсАТ зростала в 1,5 рази), а в нічний період було більш суттєвим у порівнянні з денним (АлАТ – в 1,7 рази, АсАТ – у 2,5 рази відносно інтактного контролю), однак не так виразно, як у ранковий і вечірній періоди (рис. 1).

Незважаючи на те, що на тлі патології реєструвалися виразні цитодеструктивні зміни гепатоцитів (на що вказує зростання активності маркерів цитолізу в сироватці крові), зміни активності базисних ферментів системи АОЗ: СОД та каталази не спостерігалися, тобто активність цих ферментів у щурів з гепатитом була такою ж, як і в інтактних тварин, за винятком нівелювання акрофази активності каталази (в інтактних щурів спостерігалася о 15.00). Це може бути пов'язано з особливостями шляхів біотрансформації високих доз парацетамолу. Загальновідомо, що метаболізм парацетамолу проходить шляхом зв'язування з сульфатною (сульфатування – 58-60 %) та глюкуроною (глюкуронування – 32-38 %) кислотами, незначна частина метаболізується системою цитохрому P₄₅₀ (2-5 %) [23, 24]. При біотрансформації системою цитохрому утво-

Таблиця

Вплив глутаргіну на показники прооксидантно-антиоксидантного балансу та активність маркерів цитолізу на тлі гострого хронодетермінованого парацетамолового гепатиту ($n=96$, $M\pm SEM$)

Група тварин	Година доби			
	03.00	09.00	15.00	21.00
	ВГ, ум. од. (гомогенат печінки)			
ІК	87,52±8,25	105,21±11,65	154,25±13,52	78,33±14,54
КП	70,02±19,78	75,49±12,45	123,84±8,57*	68,45±16,93
КП + глутаргін	92,44±9,05	84,07±5,81	146,79±9,34	72,28±11,26
	СОД, ум. од. (гомогенат печінки)			
ІК	42,59±3,18	48,83±2,59	46,04±3,63	39,36±3,73
КП	39,16±3,94	43,48±2,56	43,00±2,84	35,34±2,88
КП + глутаргін	44,31±3,95	44,48±4,58	41,99±3,26	39,13±3,59
	Каталаза, мккат/л (гомогенат печінки)			
ІК	43,60±2,89	50,46±4,24	78,22±3,74	50,08±3,07
КП	48,15±6,76	46,27±5,56	48,98±8,19*	46,58±5,25
КП + глутаргін	46,06±6,14	49,05±4,99	49,39±8,22	52,86±4,89
	ТБК-АП, мкмоль/г (гомогенат печінки)			
ІК	25,85±2,85	16,24±2,36	17,21±3,37	30,51±0,81
КП	29,06±3,88	16,23±3,60	19,02±2,03	33,12±3,61
КП + глутаргін	26,49±2,72	17,31±2,11	18,80±2,21	29,49±2,96
	АлАТ, мкмоль/год*мл (сироватка крові)			
ІК	0,97±0,12	0,94±0,05	1,19±0,09	0,87±0,05
КП	1,68±0,33	2,36±0,44*	1,26±0,10	2,92±0,22*
КП + глутаргін	1,17±0,04	2,00±0,12	0,90±0,09**	2,27±0,10
	АсАТ, мкмоль/год*мл (сироватка крові)			
ІК	0,74±0,16	0,75±0,09	0,95±0,05	0,51±0,09
КП	1,86±0,22*	2,25±0,23*	1,44±0,17*	1,75±0,23*
КП + глутаргін	1,08±0,07**	2,02±0,08	1,07±0,05	2,01±0,16

Примітки:

- 1) n – кількість тварин в експерименті;
- 2) * – відхилення показника достовірно значуще щодо показника інтактних тварин ($p<0,05$);
- 3) ** – відхилення показника достовірно значуще щодо показника тварин контрольної патології ($p<0,05$).

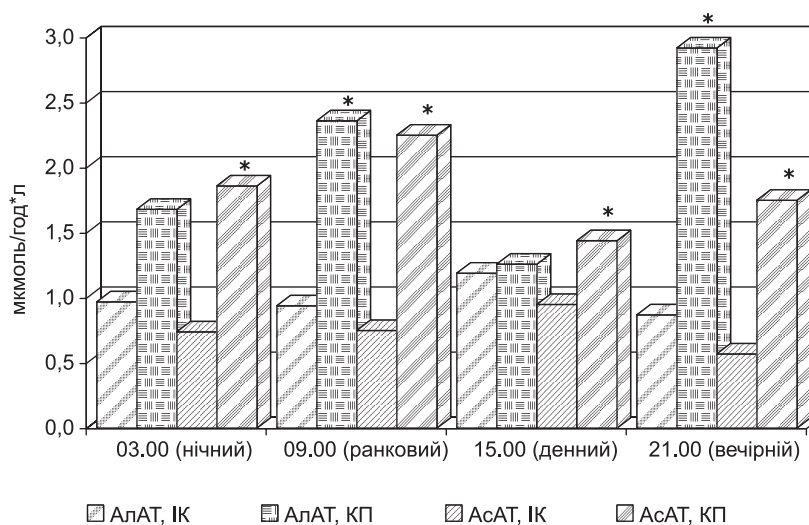


Рис. 1. Особливості змін активності маркерів цитолізу в залежності від періоду, в який моделювали гострий парацетамоловий гепатит

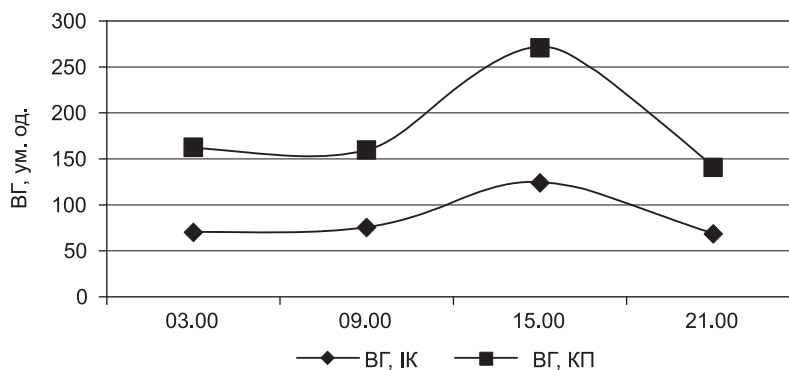


Рис. 2. Циркадіанна динаміка змін вмісту гепатоцитарного ВГ на тлі гострого парацетамолового гепатиту

рюється токсичний метаболіт парацетамолу – *N*-ацетилбензохінонімін, який нейтралізується за участю системи глутатіону. Однак при прийомі токсичних доз цього препарату метаболізм парацетамолу із сульфатування та глюкуронування перерозподіляється в бік метаболізму мікросомальними ферментами, а фізіологічні запаси ВГ не спроможні знешкодити високий вміст утвореного токсичного метаболіту [25, 26]. Таким чином, руйнівна дія парацетамолу реалізується шляхом взаємодії утвореного токсичного метаболіту (*N*-ацетилбензохіноніміну) з плазматичною мембраною та мембранами органел гепатоцитів [23, 25-28]. Остання призводить до активації процесів ПОЛ біологічних мембран, інактивації зв'язаних з мембраною ферментів, розладу процесів тканинного дихання, пластичного обміну, окиснювального фосфорилування.

Результати наших досліджень свідчать про відсутність змін вмісту маркера активації процесів ПОЛ ТБК-АП. Останні відносяться до вторинних продуктів ПОЛ, які утворюються на подальших етапах розвитку патологічного процесу, а оскільки відтворювана нами модель – це модель гострого ураження печінки, ймовірно, пройшло недостатньо часу для їх утворення [17]. Результати наведених змін активності маркерів цитолізу та вмісту ВГ при введенні парацетамолу відносно таких у тварин інтактного контролю свідчать про розвиток патологічного процесу, ступінь виразності якого залежав від періоду доби, в який моделювали контрольну патологію.

Застосування глутаргіну на тлі гострого парацетамолового гепатиту сприяло зростанню вмісту ВГ відповідно на 32 %, 11 %, 18 % у групах препарату о 03.00, 09.00 та 15.00 годинах за відсутності практично значущих змін у вечірній групі препарату (21.00) (рис. 2). Збереження пулу ВГ на тлі патології під час прийому глутаргіну обумовлено здатністю глутамату брати участь у синтезі ВГ.

Слід відмітити, що в інтактних щурів реєструється виразна акрофаза вмісту ВГ у денний

період, яка зберігалася в умовах патології та при прийомі препарату.

Застосування глутаргіну не характеризувалося змінами активності СОД та каталази, тобто активність цих ферментів була такою ж, як у щурів з гепатитом та інтактних тварин. Глутаргіну не зберігав (не відновлював) денний пік активності каталази (15.00), який чітко простежувався в інтактних щурів [29]. При введенні глутаргіну на тлі нічного (03.00) та вечірнього (21.00) моделювання гепатиту спостерігалася тенденція (10 %) до зменшення вмісту ТБК-АП, що може бути обумовлено дією L-аргініну, який є субстратом для синтезу оксиду азоту та у певних концентраціях чинить антиоксидантну дію [9, 10]. Можливо в ці циркадіанні періоди утворюється найбільша кількість оксиду азоту.

Застосування глутаргіну на тлі гострого парацетамолового гепатиту характеризувалося не однакою, у залежності від періоду доби, в який його моделювали, впливом на активність маркерів цитолізу. Зокрема встановлено, що застосування глутаргіну характеризувалося найсуттєвішим достовірним зменшенням активності маркерів цитолізу на тлі нічного (03.00) (АлАТ – на 40 % та АсАТ – на 42 %) та денного (15.00) моделювання патології (АлАТ – на 15 % і АсАТ – на 25 %), тимчасом як за аналогічного введення в умовах модельованого ввечері гепатиту спостерігалася лише тенденція до зниження активності АлАТ (на 22 %) при незмінних величинах АсАТ. Слід зазначити, що при застосуванні глутаргіну в ранковий період не спостерігали нормалізацію цитолітичних процесів у гепатоцитах. Значущих змін активності маркерів цитолізу на тлі ранкового моделювання гепатиту (09.00) не реєстрували.

Отже, згідно з вищезазначеним найбільш виразне зменшення активності АлАТ і АсАТ при застосуванні глутаргіну спостерігалася на тлі нічного та денного моделювання гепатиту, що, ймовірно, пов'язано з циркадіанними особливостями прояву антиоксидантних і мембранопротекторних властивостей цього препарату.

ВИСНОВКИ

Проведені дослідження дозволили встановити неоднакову циркадіанну залежність гепатотоксичної дії парацетамолу, яку оцінювали за особливостями десинхронотичних змін прооксидантно-антиоксидантного балансу. Отримані циркадіанні особливості регулювання прооксидантно-антиоксидантного балансу глутаргіном на тлі парацетамолового гепатиту слід враховувати при розробці комплексного хронопор-

третю цього препарату. Результати проведених досліджень підтверджують актуальність та доцільність подальшого експериментального та клінічного вивчення глутаргіну з метою розширення знань щодо хронофармакологічних особливостей його дії. Це врешті-решт дозволить оптимізувати режим прийому глутаргіну, підвищити ефективність та безпеку фармако-терапії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Щербинина, М. Б. Применение гепатопротекторов в современной медицине [Електронний ресурс] / М. Б. Щербинина. – Режим доступу : <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-9091/article-9114/print.html>
2. Мехтиев, С. Н. Принцип выбора гепатопротекторов в практике терапевта [Електронний ресурс] / С. Н. Мехтиев, С. В. Оковитый, О. А. Мехтиева // Лечащий врач. – № 8. – 2016. – Режим доступу : <http://www.lvrach.ru/2016/08/15436533/>
3. Клиническая фармация : базовый учеб. для студентов высш. фармац. учеб. заведений (фармац. фак.) IV уровня акредитации; [изд. дораб. и доп.] / под ред. В. П. Черных, И. А. Зупанца, И. Г. Купновицкой. – Х. : Золотые страницы, НФаУ, 2015. – 1056 с.
4. Mann, D. A. Epigenetics in Liver Disease / D. A. Mann // *Hepatology*. – 2014. – Vol. 60, Issue 4. – P. 1418–1425.
5. Хронофармакология для врача, провизора, студента : учеб.-справочник / под ред. проф. С. М. Дроговоз. – Х. : Титул, 2016. – 376 с.
6. Хронофармакология наглядно (Хронофармакология в таблицах и рисунках) : справочник – учеб. пособие / С. М. Дроговоз [и др.]. – Х. : Титул, 2014. – 128 с.
7. Выяснение рациональных условий режима введения лекарственных препаратов / С. М. Дроговоз, А. В. Кононенко, М. П. Тимофеев и др. // Клінічна фармація : 20 років в Україні : матер. Нац. конгр., 21–22 берез. 2013 р. – Х., 2013. – С. 327.
8. Дроговоз, С. М. Оптимізація режиму прийому пара-ацетамінофенолу з врахуванням біоритмів печінки: інформ. лист Укрмедпатентінформу МОЗ України № 276–2015 / С. М. Дроговоз, К. О. Калько, Н. В. Захарко. – К., 2015. – 4 с.
9. Матвеев, А. В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени / А. В. Матвеев. – Симферополь : Ариал, 2013. – 384 с.
10. Чайка, Л. А. Антитоксический и гепатопротекторный эффект соли аргинина и глутаминовой кислоты / Л. А. Чайка, О. Н. Вертяева // «Человек и лекарство»: IV Рос. нац. конгр.: тез. докл. – М., 1997. – С. 184.
11. Біохімія : підручник / за заг. ред. проф. А. Л. Загайка, проф. К. В. Александрової. – Х. : Форт, 2014. – 728 с.
12. Фролов, В. М. Новый отечественный гепатопротектор глутаргин: клиническая эффективность и перспективность лечебного применения / В. М. Фролов // Новости медицины и фармации. – 2003. – № 8. – С. 5–6.
13. Ковешніков, О. В. Оцінка ефективності глутаргіну в комплексі хірургічного лікування хронічного калькульозного холециститу, поєданого з патологією печінки / О. В. Ковешніков // Укр. мед. альманах. – 2003. – Т. 6, № 1. – С. 41–44.
14. Клиническая эффективность глутаргина в лечении больных с печеночной энцефалопатией / С. С. Чубенко, А. И. Дядык, В. О. Гайдуков и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 1, Т. 13. – С. 36.
15. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов [и др.]. – М. : Гриф и К, 2012. – 944 с.
16. Рыболовлев, Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Д. С. Рыболовлев // Докл. АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.
17. Ковешніков, В. С. Справочник по клинко-хімічній лабораторній діагностиці : в 2 т. Т. 1. – 2-е изд. – Мн : Беларусь, 2002. – С. 382–395.
18. Посібник до лабораторних і семінарських занять з біологічної хімії / Л. М. Вороніна, В. Ф. Десенко, В. М. Кравченко та ін. – Х. : Основа, 1996. – 432 с.
19. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 99–101.
20. Семененко, С. Б. Особливості структури хроноритмів екскреторної функції нирок за умов гіперфункції шишкоподібної залози / С. Б. Семененко // Буковинський мед. вісник. – 2014. – Т. 18, № 2 (70). – С. 99–101.
21. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – 3-е изд. – М. : Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
22. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
23. Вплив токсичних доз парацетамолу на циркадіанний ритм прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу / К. О. Калько, С. М. Дроговоз, Н. В. Захарко, Т. К. Юдкевич // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2016. – № 1 (47). – С. 81–86.
24. Зобнин, Ю. В. Отравление парацетамолом : клиника, диагностика, лечение : информ.-метод. письмо для студентов, клин. ординаторов, врачей, практических врачей / Ю. В. Зобнин. – Иркутск, 2002. – 37 с.
25. Побочное действие лекарств : учеб.-справочник / С. М. Дроговоз, А. П. Гудзенко, Я. О. Бутко и др. – Х. : СИМ, 2010. – 480 с.
26. Evaluation of oxidative status in acetaminophen treated rat hepatocytes in culture / T. Rousar, O. Kucera, P. Krivakova et al. // *Physiol. Res.* – 2009. – Vol. 58. – P. 239–246.
27. Gunawan, B. K. Mechanism of drug-induced liver disease / B. K. Gunawan, N. Kaplowitz // *Clin. Liver Dis.* – 2007. – Vol. 11. – P. 459–475.

28. Drug-related hepatotoxicity / M. E. McDonnell, L. E. Braverman, K. P. Patel et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 354. – P. 2191–2193.
29. Особливості циркадіанної динаміки антиоксидантної системи та перекисного окиснення ліпідів у щурів / К. О. Калько, С. М. Дроговоз, А. Ю. Позднякова, Н. В. Захарко // *Клінічна фармація.* – 2015. – № 4. – С. 52–57.

References

1. Shcherbinina, M. B. *Primenenie gepatoprotektorov v sovremennoi medicinie*. Available at: <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-9091/article-9114/print.html>
2. Mekhtiev, S. N., Okovityi, S. V., Mekhtieva, O. A. (2016). *Lechashchii vrach, 8*. Available at: <http://www.lvrach.ru/2016/08/15436533/>
3. Chernykh, V. P., Zupanec, I. A., Kupnovitcaia, I. G. (2015). *Klinicheskaiia farmatciia – Clinical pharmacy*. Kharkiv : Zolotyie stranitsy, NUPh, 1056.
4. Mann, D. A. (2014). Epigenetics in Liver Disease. *Hepatology*, 60 (4), 1418–1425.
5. Drogovoz, S. M. (2016). *Khronofarmakologiiia dliia vracha, provizora, studenta*. Kharkiv: Titul, 376.
6. Drogovoz, S. M. et al. (2014). *Khronofarmakologiiia nagliadno (Khronofarmakologiiia v tablitsakh i risunkakh)*. Kharkiv: Titul, 128.
7. Drogovoz, S. M., Kononenko, A. V., Timofeev, M. P. et al. (2013). *Klinichna farmatsiia – Clinical pharmacy*. Kharkiv, 327.
8. Drogovoz, S. M., Kalko, K. O., Zakharko, N. V. (2015). *Optyimizatsiia rezhymu pryiomu para-atsetaminofenolu z vrahkuvanni-am biorytmiv pechinky*. Kyiv, 4.
9. Matveev, A. V. (2013). *Gepatoprotektory. Analiz mezhdunarodnykh issledovaniy po preparatam grupy lekarstv dlia pecheni*. Simferopol: Arial, 384.
10. Chaika, L. A., Vertiaeva, O. N. (1997). *Chelovek i lekarstvo*, 184.
11. Zahaiko, A. L., Aleksandrova, K. V. (2014). *Boikhimiiia*. Kharkiv: Fort, 728.
12. Frolov, V. M. (2003). *Novosti meditsiny i farmatcii*, 8, 5–6.
13. Koveshnikov, O. V. (2003). *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 6 (1), 41–44.
14. Chubenko, S. S., Diadyk, A. I., Gaidukov, V. O. et al. (2002). *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 1 (13), 36.
15. Mironov, A. N. et al. (2012). *Rukovotstvo po provedeniiu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv*. Moscow: Grif i K, 944.
16. Rybolovlev, Yu. R., Rybolovlev, D. S. (1979). *Doklady AN CCCR*, 247 (6), 1513–1516.
17. Kamyshnikov, V. S. (2002). *Spravochnik po kliniko-khimicheskoi laboratornoi diagnostike*, 2 izd., 1. Minsk: Belarus, 382–395.
18. Voronina, L. M., Desenko, V. F., Kravchenko, V. M. et al. (1996). *Posibnyk do laboratornykh i seminarnykh zaniat z biologichnoi khimii*. Kharkiv: Osnova, 432.
19. Koroliuk, M. A., Ivanova, L. I., Maiorova, I. G., Tokarev, V. E. (1988). *Laboratornoe delo*, 1, 99–101.
20. Semenenko, S. B. (2014). *Bukovynskui medychyi visnyk*, 18 (2(70)), 99–101.
21. Rebrova, O. Yu. (2006). *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh program STATISTICA*, 3 izd.. Moscow: Media Sfera, 312.
22. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv: Avitsena, 528.
23. Kalko, K. O., Drohovo, S. M., Zakharko, N. V., Yudkevych, T. K. (2016). *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 1 (47), 81–86.
24. Zobnin, Yu. V. (2002). *Otravlenie paracetamolom: klinika, diagnostika, lechenie*. Irkutsk, 37.
25. Drogovoz, S. M., Gudzenko, A. P., Butko, Ya. O. et al. (2010). *Pobochoe deistvie lekarstv*. Kharkiv: SIM, 480.
26. Rousar, T., Kucera, O., Krivakova, P. et al. (2009). Evaluation of oxidative status in acetaminophen treated rat hepatocytes in culture. *Physiol Res*, 58, 239–246.
27. Gunawan, B. K., Kaplowitz, N. (2007). Mechanism of drug-induced liver disease. *Clin. Liver Dis.*, 11, 459–475.
28. McDonnell, M. E., Braverman, L. E., Patel, K. P. et al. (2014). Drug-related hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.*, 354, 2191–2193.
29. Drohovo, S. M., Pozdniakova, A. Yu., Zaharko, N. V. (2015). *Klinichna farmatsiia – Clinical pharmacy*, 4, 52–57.

Відомості про авторів / Information about authors / Інформація об авторах

Калько К. О., асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет

Kalko K. O., teaching assistant of the Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy Department, National University of Pharmacy

Калько Е. А., асистент кафедри клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический

университет

Дроговоз С. М., доктор медичних наук, професор кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет

Drogovoz S. M., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor of the Pharmacology Department, National University of Pharmacy

Дроговоз С. М., доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, Национальный фармацевтический университет

Позднякова А. Ю., кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет

Pozdniakova A. Yu., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant of the Pharmacology Department, National University of Pharmacy

Позднякова А. Ю., кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармакологии, Национальный фармацевтический

университет

Коїро О. О., кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет

Koירו O. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant of the Pharmacology Department, National University of Pharmacy

Коїро О. О., кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармакологии, Национальный фармацевтический университет

Адреса для листування: 61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ.

+38 057 706 30 59. E-mail: ketrin27kalko@gmail.com

Mailing address: 27, Pushkinskaya str., Kharkiv, 61057, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University

of Pharmacy. +38 057 706 30 59. E-mail: ketrin27kalko@gmail.com

Адрес для переписки: 61057, г. Харьков, ул. Пушкинская, 27, кафедра клинической фармакологии и клинической фармации НФаУ.

+38 057 706 30 59. E-mail: ketrin27kalko@gmail.com