



УДК 612.351.11-06:616.36-099:615.281.8:546.766]-085.246.2-092.9

## Структура та функцій печінки в умовах хромово-ізоніазидо-рифампіцинового ураження щурів після застосування сорбексу

Н.І. Бурмас, Л.С. Фіра

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль, Україна*

Ураження щурів різного віку ізоніазидом (0,05 г/кг), рифампіцином (0,25 г/кг) та біхроматом калію (3 мг/кг) спричинило порушення активності маркерних ферментів печінки (АлАТ, АсАТ і ЛФ). Установлено підвищення активності амінотрансфераз у сироватці крові та їх зниження у печінці, що є підтвердженням токсичної дії сполук  $Cr^{6+}$  і туберкулостатиків на організм тварин різного віку, і супроводжується порушенням проникності плазматичних мембран гепатоцитів, зумовлює потрапляння значної кількості ензимів у кров. Це викликало розвиток запального процесу у печінці, що підтверджується порушенням жовчоутворення в ній (збільшення вмісту ЗБ та ЖК у сироватці крові). Найбільш виражені метаболічні порушення за даного ураження відмічені в організмі тварин статевозрілого та старечого віку порівняно зі зрілими тваринами. Ентеросорбент сорбекс після уведення в організм викликав нормалізацію цих показників. Максимальний коригувальний вплив на активність ензимів сорбекс проявив у печінці зрілих тварин в останній термін дослідження. Застосування ентеросорбенту викликало зниження вмісту ЗБ і ЖК у сироватці крові уражених тварин, що може вказувати на відновлення синтетичної та жовчотвірної функцій печінки.

*Ключові слова:* ізоніазид; рифампіцин; сполуки шестивалентного хрому; печінка; сорбекс

## Structure and function of the liver in conditions of chrome-isoniazid-rifampicin affection of rats after applying of sorbex

N.I. Burmas, L.S. Fira

*HSEI "I.Y. Horbachevsky Ternopil State Medical University of MPH of Ukraine", Ternopil, Ukraine*

The aim of this research was to assess the activity of marker enzymes of the liver and its biliary formation function in conditions of the affection of animals by hexavalent chromium compounds, isoniazid and rifampicin, after applying of sorbex. The experimental affection of rats of different age was carried in the conditions of combined injection of hexavalent chromium compounds (solution of potassium dichromate, 3 mg/kg), isoniazid (0.05 g/kg) and rifampicin (0.25 g/kg) during the 7th and 14th days, and sorbex enterosorbent was introduced in quantity of 150 mg/kg. The activity of marker enzymes of the liver was evaluated by the activity of alanine and aspartate aminotransferases (ALT and AST) and alkaline phosphatase (ALP). The state of biliary formation function of the liver was evaluated by the content of total bilirubin (TB) and bile acids (BA) in blood. The most significant changes in ALT activity were observed in the liver of old animals by the combined effects of the abovementioned xenobiotics – the activity of ALT was decreased by the end of the experiment by 58% compared with the animals of intact control. Using of sorbex led to decreasing in blood serum and increasing in the liver of affected animals of the different age of ALT activity throughout the experiment. AST activity in blood serum increased, and it was the highest in old animals upon chrome-isoniazid-rifampicin affection on the 14th day of the research. With the use of sorbex, there was a tendency to normalization of this index in blood serum and liver of affected animals on the 7th day from the beginning of the experiment. It was found that the largest increase in ALP took place in blood serum of immature animals by the combined effects of toxicants. In the liver of affected animals the activity of ALP decreased throughout the experiment in all age groups of animals. Maximum corrective effect on the activity of ALP was shown by the enterosorbent in the liver of mature animals on 14th day of the experiment and this index was equal to 99% compared with intact animals. During the affection of animals by toxins, we observed the increase in the content of total bilirubin and bile acids, especially in rats of

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», вул. Майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна*

*HSEI "Ternopil State Medical University by I.Y. Horbachevsky of MPH of Ukraine", Freedom Square str., 1, 46001, Ternopil, Ukraine  
Tel.: +38-097-612-34-34. E-mail: natashenka-burmas@rambler.ru*

immature age and mature age. After the injection of sorbex enterosorbent in the organism of animals, normalization of its indicators on the 7th day from the beginning of the experiment was established. It is proved that sorbex has normalized the activity of marker enzymes of the liver and its biliary formation function in the organism of affected animals. Therefore, it can be used as an enterosorbent in the conditions of chemical affection on the background of drug-induced hepatitis.

*Keywords:* isoniazid; rifampicin; hexavalent chromium compounds; liver; sorbex

## Вступ

До широко розповсюджених і небезпечних ксенобіотиків належать солі важких металів (Porter et al., 2005). Отруєння ними може спричинити порушення метаболічних процесів, важкі захворювання (Duffus, 2002; Hantson et al., 2005). Згідно з деякими прогнозами, в майбутньому сполуки важких металів як загроза екологічному стану довкілля можуть вийти на перше місце, випереджаючи в цьому відношенні відходи атомних станцій та органічні антропогенні забруднення (Banfalvi, 2011). Тому вивчення молекулярних основ хімічного ураження організму набуло загальнобіологічного та медичного значення.

Нині багато людей зайняті у виробничій сфері, пов'язані зі сполуками шестивалентного хрому (кольорова металургія, лакофарбова та деревообробна промисловості тощо), що є фактором професійного ризику розвитку патологій, пов'язаних саме із цим металом (Proctor et al., 2002; Maeng et al., 2004; Hantson et al., 2005).

Важливими є проблема токсичного впливу протитуберкульозних препаратів на печінку, що спричинює розвиток медикаментозних гепатитів, дистрофічних процесів в органі, загострення хронічних захворювань, з одного боку, а з іншого – проблема негативного впливу захворювань печінки на ефективність антимікобактеріальних препаратів, спричинення геморагічних та інших ускладнень (Hussian et al., 2003; Maw et al., 2003; Yew et al., 2006). Найчастіше розвиток медикаментозних уражень печінки пов'язують із застосуванням ізоніазиду, рифампіцину, етіонаміду, піразинаміду (Preziosi, 2007; Santhosh et al., 2007). Гепатотоксичні ефекти за умов поєднаного впливу ізоніазиду та рифампіцину зумовлені тим, що метаболізм препаратів відбувається переважно у печінці, і це викликає білкову та жирову дистрофію гепатоцитів, їх ліпоїдну інфільтрацію (Manna, 2000; Pal et al., 2006).

Розвиток токсичних уражень організму, спричинених ксенобіотиками, супроводжується синдромом ендогенної інтоксикації, для усунення якого застосовують ентеросорбенти. Вони знижують ступінь ендотоксемії, поліпшують функціональний стан нирок, що дозволяє зменшити навантаження на печінку та зберегти її від ушкодження (Bondarev et al., 2008). Разом із цим, у сучасній медицині недостатньо висвітлено диференційований підхід до застосування ентеросорбентів за умов хімічного ураження на тлі медикаментозного гепатиту, відсутній підхід розробки методів гепатопротекції. Виходячи із цього, актуально з'ясувати активність маркерних ферментів печінки та її жовчотвірної функції в умовах ураження тварин сполуками шестивалентного хрому, ізоніазидом і рифампіцином після застосування сорбексу.

## Матеріал і методи досліджень

Досліди проводили на білих безпородних щурах-самцях трьох вікових періодів: статевого дозрівання

(3-місячні тварини, масою 90–110 г), статеві зрілості (6-місячні тварини, масою 150–170 г) та старіння (тварини 18-місячного віку, масою 280–300 г), яких утримували на стандартному раціоні віварію Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

Утримання тварин і маніпуляції з ними проводили згідно з положеннями статті 26 Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 р. № 3447-IV, «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних і наукових цілей», «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», затверджених 20.09.2001 р. І Українським національним конгресом із біоетики, та з урахуванням положень, викладених у NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Guide ..., 2011).

Експериментальне ураження тварин здійснювалось за умов поєднаного уведення ізоніазиду, рифампіцину та сполук шестивалентного хрому. Ізоніазид та рифампіцин тварини отримували щодобово внутрішньошлунково у вигляді водного розчину в дозі 0,05 та 0,25 г/кг відповідно протягом 7 та 14 діб. Сполуки шестивалентного хрому вводили тваринам аналогічно у вигляді розчину біхромату калію в дозі 3 мг/кг. Сорбекс тварини отримували щоденно внутрішньошлунково у вигляді крохмальної суспензії у дозі 150 мг/кг маси тіла протягом усього експерименту.

Тварин кожного віку поділили на три групи: 1 – контрольні щури (уводили фізіологічний розчин), 2 – тварини, які уражалися поєднаним впливом  $K_2Cr_2O_7$ , ізоніазидом і рифампіцином, 3 – уражені тварини (поєднана дія ксенобіотиків), яким протягом експерименту вводили ентеросорбент сорбекс.

Евтаназію тварин проводили з використанням тіопенталу натрію на 7-му та 14-ту добу після останнього уведення токсикантів. Дослідженням піддавали гомогенат печінки та сироватку крові. Кров забирали із серця тварин, яку центрифугували при 3 000 об./хв протягом 30 хв. Отриману сироватку крові (надосадову рідину) використовували для проведення досліджень. Відібрану печінку (250 мг) використовували для отримання гомогенату методом диференційного гомогенізування, яке проводили після попередньої перфузії з 2,5 мл фізіологічного розчину.

Активність маркерних ферментів печінки оцінювали за активністю аланін- і аспартатамінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) і лужної фосфатази (ЛФ) у сироватці крові та гомогенаті печінки. Визначення АлАТ проводили шляхом амінування 2-оксоглутарової кислоти L-аланіном, яке відбувається під дією аланінамінотрансферази (утворюються L-глутамінова та піровиноградна кислоти). За взаємодії ПВК із 2,4-динітрофенілгідразиним у лужному середовищі утворюються 2,4-динітрофенілгідрозони, які мають високий коефіцієнт молярної екстинції, тому оптична щільність їх, яка реєструється на ФЕКу, прямо пропорційна активності ферменту. Розрахунок активності ферменту проводили за калібрувальним

графіком, побудованим за вмістом ПВК, і виражали в мкмоль/(л•год) (Reitman, 1957). Визначення АсАТ базувалося на вимірюванні оптичної густини 2,4-нітрофенілгідразонів 2-оксоглютарової та піровиноградної кислот у лужному середовищі. Оскільки гідразон піровиноградної кислоти має вищий коефіцієнт молярної екстинкції, спостерігається пряма залежність оптичної густини реакційного розчину від активності ферменту. Розрахунок активності фермента проводили за калібрувальним графіком, побудованим за вмістом ПВК і виражали в мкмоль/(л•год) (Reitman, 1957). Визначення активності лужної фосфатази ґрунтувалося на властивості ферменту гідролізувати ефірний зв'язок у β-гліцерофосфаті з відщепленням фосфатної кислоти. Фосфор визначали колориметричним методом за реакцією з молібденовим реактивом за присутності відновника ейконогену або аскорбінової кислоти. Продукт реакції – молібденовий синій, інтенсивність забарвлення якого пропорційна кількості фосфору у пробі (Kind, 1954).

Стан жовчотвірної функції печінки у тварин оцінювали за вмістом загального білірубину (ЗБ) і жовчних кислот (ЖК) у сироватці крові. Вміст ЗБ визначали за присутності кофеїнового реактиву, який із діазотованою сульфаніловою кислотою утворює азобілірубін рожево-фіолетового кольору. Інтенсивність забарвлення дослідного розчину прямо пропорційна концентрації загального білірубину у пробі. Розрахунок концентрації загального білірубину у сироватці крові проводили за калібрувальним графіком. Концентрацію вираховували в мкмоль/л (Kolb and Kamyshnikov, 1982). Визначення

вмісту ЖК базувалося на реакції утворення забарвлених продуктів конденсації у разі взаємодії жовчних кислот з оксиметилфурфуролом. Останній утворюється з фруктози, що є продуктом гідролізу внаслідок додавання до сахарози концентрованої сульфатної кислоти. Розрахунок вмісту жовчних кислот проводили за калібрувальним графіком, побудованим за вмістом таурохолевої кислоти, та виражали в г/л (Kolb and Kamyshnikov, 1982).

Статистичну обробку даних проводили у пакеті Statistica 6.0: розраховували середні величини, їх похибки, відмінності вибірових середніх оцінювали за критерієм Стьюдента (Larach et al., 2000). Зміни вважали достовірними за  $P < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

На 14-ту добу експерименту відмічене зростання активності АлАТ (табл. 1) у сироватці крові всіх вікових груп тварин, уражених протитуберкульозними препаратами та біхроматом калію. Активність даного ензиму у статевонезрілих тварин у 2,9 раза перевищувала таку у контрольній групі, у 2,5 раза – у статевозрілих тварин і у 3,2 раза – у тварин старечого віку. Найбільші зміни активності АлАТ відмічено у печінці останніх за поєднаної дії вищевказаних ксенобіотиків – активність АлАТ у них зменшилась до кінця експерименту на 58% ( $P < 0,05$ ), тоді як у статевонезрілих – на 55%, у статевозрілих – на 45% порівняно з інтактними тваринами.

Таблиця 1

**Активність АлАТ у сироватці крові (мкмоль/(л•год)) та печінці (мкмоль/(кг•год)) тварин, уражених  $K_2Cr_2O_7$ , ізоніазидом і рифампіцином після уведення сорбексу ( $M \pm m$ )**

Матеріал	Група тварин	Вікова група тварин					
		статевонезрілі		статевозрілі		старечого віку	
		строк дослідження, доба					
		7-ма	14-та	7-ма	14-та	7-ма	14-та
Сироватка крові	інтактний контроль, n = 6	0,83 ± 0,05		2,96 ± 0,18		2,34 ± 0,15	
	уражені токсикантами, n = 6	2,21 ± 0,12*	2,38 ± 0,14*	4,69 ± 0,19*	7,46 ± 0,42*	5,87 ± 0,30*	7,57 ± 0,26*
	уражені токсикантами + сорбекс, n = 6	1,06 ± 0,08**	1,20 ± 0,10**	2,69 ± 0,18**	3,13 ± 0,23**	3,01 ± 0,16**	3,09 ± 0,18**
Печінка	інтактний контроль, n = 6	5,40 ± 0,12		8,30 ± 0,21		6,08 ± 0,33	
	уражені токсикантами, n = 6	3,18 ± 0,22*	2,42 ± 0,12*	5,78 ± 0,31*	4,54 ± 0,21*	3,17 ± 0,23*	2,57 ± 0,14*
	уражені токсикантами + сорбекс, n = 6	3,81 ± 0,18	4,38 ± 0,27**	7,69 ± 0,27**	7,99 ± 0,27**	4,94 ± 0,17**	5,45 ± 0,16**

Примітки: \* – достовірні зміни між тваринами інтактного контролю та ураженими,  $P < 0,05$ , \*\* – достовірні зміни між ураженими тваринами та тваринами, які піддавались корекції сорбексом,  $P < 0,05$ .

Застосування сорбексу викликало зниження в сироватці крові та підвищення у печінці уражених тварин активності АлАТ у всі досліджені терміни (табл. 1). Найнижча активність АлАТ після застосування сорбексу відмічена у сироватці крові шурів молодого віку на 7-му добу від початку експерименту (1,06 ± 0,08 мкмоль/(л•год), що в 2,1 раза нижче рівня отруєних тварин). Максимальний коригувальний вплив на активність АлАТ як у сироватці крові, так і у печінці, сорбекс спричинив в організмі зрілих тварин в останній термін дослідження (106% і 96% відповідно, порівняно з нормою).

Оскільки визначення активності амінотрансфераз у сироватці крові є індикатором активності патологічного процесу у печінці, ми досліджували активність ще одного ферменту – АсАТ (табл. 2). Активність АсАТ у сироватці крові зростала і була найвищою у старих тварин за хромово-ізоніазидо-рифампіцинового ураження на 14-ту добу дослідження (у 3,7 раза перевищувала норму). У статевонезрілих і зрілих шурів активність АсАТ збільшилась у 3,0 та 2,1 раза відповідно порівняно з групою інтактного контролю.

Максимальне зниження активності АсАТ відмічене у печінці тварин старечого віку на 14-ту добу дослідження

за дії токсикантів. Зниження у печінці активності АсАТ, очевидно, свідчить про пригнічення процесу переамінування аспартату, відповідно відбувається гальмування інтенсивності перебігу циклу трикарбонових кислот і незначний вихід цих ензимних білків із клітин тканин у кров. Уже на 7-му добу після застосування сорбексу активність ензиму зменшилася на 50% у сироватці крові

молодих тварин і на 162% на 14-ту добу порівняно з ураженими тваринами (табл. 2). У випадку застосування сорбексу спостерігалась тенденція до нормалізації даного показника у печінці уражених тварин вже на 7-му добу від початку експерименту. У старих тварин активність АсАТ збільшилася на 21%, що свідчить про відновлення білоксинтезувальної функції печінки.

Таблиця 2

**Активність АсАТ у сироватці крові (мкмоль/(л\*год)) та печінці (мкмоль/(кг\*год)) тварин, уражених  $K_2Cr_2O_7$ , ізоніазидом і рифампіцином після уведення сорбексу ( $M \pm m$ )**

Матеріал	Група тварин	Вікова група тварин					
		статевонезрілі		статевозрілі		старого віку	
		строк дослідження, доба					
		7-ма	14-та	7-ма	14-та	7-ма	14-та
Сироватка крові	інтактний контроль, n = 6	0,70 ± 0,06		0,64 ± 0,04		1,05 ± 0,20	
	уражені токсикантами, n = 6	1,21 ± 0,07*	2,07 ± 0,14*	1,19 ± 0,06*	1,34 ± 0,08*	3,22 ± 0,14*	3,85 ± 0,18*
	уражені токсикантами + сорбекс, n = 6	0,86 ± 0,04**	0,94 ± 0,05**	0,79 ± 0,04**	0,88 ± 0,04**	1,63 ± 0,08**	1,73 ± 0,07**
Печінка	інтактний контроль, n = 6	1,21 ± 0,11		2,66 ± 0,06		2,48 ± 0,12	
	уражені токсикантами, n = 6	0,87 ± 0,03*	0,75 ± 0,04*	1,45 ± 0,10*	1,25 ± 0,06*	1,34 ± 0,04*	1,13 ± 0,04*
	уражені токсикантами + сорбекс, n = 6	1,44 ± 0,06**	1,65 ± 0,05**	2,46 ± 0,11**	2,76 ± 0,09**	1,85 ± 0,06**	2,09 ± 0,12**

Примітка: див. табл. 1.

Активність лужної фосфатази (табл. 3) є маркером розвитку запального процесу у печінці. Відмічене підвищення активності даного ензиму у сироватці крові щурів усіх вікових груп після надходження до їх організму досліджуваних токсикантів, що зумовлено вивільненням ЛФ з ушкоджених гепатоцитів, а також з індуктивним її синтезом у жовчних каналцях. Найбільшого підвищення зазнав вміст ЛФ у сироватці крові статевонезрілих тварин за поєднаної дії біхромату калію, ізоніазиду та рифампіцину. Її активність підвищилась на 100% через 7 діб після ураження і на 127% – через 14 діб порівняно з інтактними тваринами.

У печінці уражених тварин активність ЛФ знижувалась протягом усього експерименту в усіх дослідних групах (табл. 3). У статевонезрілих тварин активність ензиму знизилась на 30% на 7-му добу експерименту, у зрілих – на 34%, у тварин старого віку – на 29% відносно норми.

Після введення отруєним тваринам молодого віку сорбексу активність ЛФ виявилась практично на рівні інтактних тварин в останній термін експерименту. На 14-ту добу від початку дослідження активність ензиму становила 95%, що на 132% нижче рівня уражених щурів. Аналогічна тенденція до нормалізації даного показника у сироватці крові спостерігалась й у тварин старечого віку. Уведення в організм ентеросорбенту на 7-му добу дослідження викликало достовірне ( $P < 0,05$ ) збільшення активності ЛФ в печінці старих тварин порівняно з ураженими тваринами, але вона ще була нижчою від такої в інтактних щурів і наприкінці дослідження становила 94% від їх рівня.

Гостре експериментальне ураження печінки у щурів спричиняє порушення процесів жовчоутворення, що підтверджується результатами наших досліджень (табл. 4).

Таблиця 3

**Активність лужної фосфатази в сироватці крові (нмоль/(с\*л)) та печінці (нмоль/(с\*г)) тварин, уражених  $K_2Cr_2O_7$ , ізоніазидом і рифампіцином після уведення сорбексу ( $M \pm m$ )**

Матеріал	Група тварин	Вікова група тварин					
		статевонезрілі		статевозрілі		старого віку	
		строк дослідження, доба					
		7-ма	14-та	7-ма	14-та	7-ма	14-та
Сироватка крові	інтактний контроль, n = 6	1925 ± 113		2406 ± 159		3007 ± 241	
	уражені токсикантами, n = 6	3849 ± 159*	4361 ± 183*	4691 ± 104*	4751 ± 145*	4962 ± 138*	5353 ± 159*
	уражені токсикантами + сорбекс, n = 6	1699 ± 55**	1834 ± 101**	2120 ± 127**	2406 ± 120**	2286 ± 145**	2646 ± 129**
Печінка	інтактний контроль, n = 6	740 ± 31		1338 ± 54		1705 ± 74	
	уражені токсикантами, n = 6	514 ± 21*	457 ± 14*	878 ± 21*	773 ± 30*	1206 ± 27*	1107 ± 22*
	уражені токсикантами + сорбекс, n = 6	653 ± 23**	698 ± 19**	1335 ± 33**	1320 ± 47**	1513 ± 56**	1603 ± 31**

Примітка: див. табл. 1.

**Вміст загального білірубину (мкмоль/л) та жовчних кислот (г/л) у сироватці крові тварин, уражених  $K_2Cr_2O_7$ , ізоніазидом і рифампіцином після уведення сорбексу ( $M \pm m$ )**

Показник	Група тварин	Вікова група тварин					
		статевонезрілі		статевозрілі		старого віку	
		строк дослідження, доба					
		7-ма	14-та	7-ма	14-та	7-ма	14-та
Загальний білірубін	інтактний контроль, n = 6	12,19 ± 0,55		12,49 ± 0,47		15,09 ± 0,78	
	уражені токсикантами, n = 6	16,97 ± 1,62*	23,53 ± 1,61*	23,10 ± 1,55*	25,67 ± 1,28*	23,82 ± 1,09*	28,08 ± 1,44*
	уражені токсикантами + сорбекс, n = 6	12,29 ± 0,73**	12,67 ± 0,64**	16,53 ± 1,17**	17,97 ± 1,40**	16,25 ± 1,17**	16,82 ± 1,15**
Жовчні кислоти	інтактний контроль, n = 6	6,95 ± 0,43		9,48 ± 0,58		12,02 ± 0,64	
	уражені токсикантами, n = 6	14,26 ± 0,55*	16,61 ± 0,43*	18,23 ± 0,75*	21,37 ± 0,87*	22,42 ± 0,81*	24,16 ± 0,95*
	уражені токсикантами + сорбекс, n = 6	7,96 ± 0,48**	9,69 ± 0,67**	14,33 ± 0,67**	15,17 ± 0,82**	16,34 ± 0,81**	17,06 ± 0,63**

Примітка: див. табл. 1.

Найвищий вміст загального білірубину відмічено наприкінці дослідження у тварин зрілого віку: 206% порівняно з інтактними тваринами, що на 13% і 20% вище даного показника у тварин статевонезрілого та старечого віку відповідно. У випадку використання сорбексу вміст загального білірубину зменшився на 38% у статевонезрілих тварин на 7-му добу експерименту порівняно з ураженими тваринами, та практично не відрізнявся від рівня інтактних тварин.

У разі введення в організм тварин токсинів відмічене максимальне зростання вмісту жовчних кислот у молодих щурів наприкінці експерименту (239% порівняно з тваринами інтактного контролю). Максимальний коригувальний вплив на даний показник ентеросорбент чинив на 7-му добу від початку експерименту в усіх вікових групах тварин. У щурів молодого віку вміст ЖК становив 115%, у зрілих – 151%, у старих тварин – 134% порівняно з нормою.

### Висновки

Ентеросорбент сорбекс у разі введення в уражений туберкулостатиками та сполуками шестивалентного хрому організм тварин різного віку знешкоджує екзогенні токсини і, таким чином, зменшує їх вплив на структуру плазматичних мембран гепатоцитів, що підтверджується зниженням активності амінотрансфераз і лужної фосфатази у сироватці крові та їх збільшенням у печінці. Позитивний ефект на процеси жовчоутворення сорбекс проявив у статевонезрілих тварин протягом усього експерименту порівняно з тваринами зрілого та старечого віку.

### Бібліографічні посилання

- Banfalvi, G., 2011. Heavy metals, trace elements and their cellular effects. Cellular effects of heavy metals. Springer, Dordrecht, 3–28.
- Bondarev, E.V., Shtrygol, S.Y., Dyryavuy, S.B., 2008. Prime-nenie enterosorbentov v meditsinskoj praktike [Use of enterosorbents in medical practice]. Pharmacist [Provizor] 13–14, 39–43 (in Russian).

- Duffus, J.H., 2002. Heavy metals – a meaningless term? Pure Appl. Chem. 74(5), 793–807.
- Guide for the care and use of laboratory animals: Eighth edition, 2011. The National Academies Press, Washington, DC.
- Hantson, P., Caenegem, O.V., Decordier, I., 2005. Hexavalent chromium ingestion: Biological markers of nephrotoxicity and genotoxicity. Clin. Toxicol. (Phila.) 43(2), 111–112.
- Hussain, Z., Kar, P., Hussain, S.A., 2003. Antituberculosis drug-induced hepatitis: Risk factors, prevention and management. Indian J. Exp. Biol. 41(6), 1226–1232.
- Kind, J., 1954. Determination of the activity of alkaline phosphatase. J. Clin. Path. 7, 322.
- Kolb, V.G., Kamyshnikov, V.S., 1982. Spravochnik po klinicheskoy himii [Handbook of clinical chemistry]. Belarus, Minsk (in Russian).
- Lapach, S.N., Chubenko, A.V., Babich, P.N., 2000. Statisticheskie metody v medikobiologicheskikh issledovaniyah s ispolzovaniem Excel [Statistical methods in medical-biological researches with using of Excel]. Morion, Kyiv (in Russian).
- Maeng, S.H., Chung, H.W., Kim, K.J., 2004. Chromosome aberration and lipid peroxidation in chromium-exposed workers. Biomarkers 9(6), 418–434.
- Manna, A., 2000. Simultaneous estimation of rifampicin and isoniazid in combined dosage forms. Indian J. Pharm. Sci. 62(3), 185–186.
- Maw, G., Aitken, P., 2003. Isoniazid overdose: A case series, literature review and survey of antidote availability. Clin. Drug Investig. 23(7), 479–485.
- Pal, R., Vaiphei, K., Sikander, A., 2006. Effect of garlic on isoniazid and rifampicin – induced hepatic injury in rats. World J. Gastroenterol. 12(4), 636–639.
- Porter, R., Jachymova, M., Martasek, P., 2005. Reductive activation of Cr(VI) by nitric oxide synthase. Chem. Res. Toxicol. 18(5), 834–843.
- Preziosi, P., 2007. Isoniazid: Metabolic aspects and toxicological correlates. Curr. Drug Metab. 8(8), 839–851.
- Proctor, D.M., Otani, J.M., Finley, B.L., 2002. Is hexavalent chromium carcinogenic via ingestion? A weight-of-evidence review. J. Toxicol. Environ. Health 65, 701–746.
- Reitman, S., Frankel, S., 1957. Definition of biochemical indicators of the toxicity of liver. Amer. J. Clin. Path. 28(1), 56–60.
- Santhosh, S., Sini, T.K., Anandan, R., 2007. Hepatoprotective activity of chitosan against isoniazid and rifampicin-induced toxicity in experimental rats. Eur. J. Pharmacol. 572(1), 69–73.
- Yew, W.W., Leung, C.C., 2006. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. Respirology 11, 699–707.

Надійшла до редколегії 16.09.2014