

УДК 615.451.16:582.734.3:581.45

<https://doi.org/10.24959/cphj.19.1485>*С. М. Дроговоз, О. Я. Міщенко*, К. О. Калько*, Н. С. Богдан**, О. В. Геруш***

Національний фармацевтичний університет
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету*
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»**

ЦИРКАДІАННІ РИТМИ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРАЦЕТАМОЛОВОГО ГЕПАТИТУ ТА ВПЛИВУ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ НА АКТИВНІСТЬ ПРООКСИДАНТНО/АНТИОКСИДАНТНИХ І ЦИТОЛІТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ

Одним із актуальних напрямків сучасної експериментальної та клінічної фармакології є визначення залежності ефективності та токсичності ліків від часу доби або сезону року.

Мета дослідження. Встановити особливості циркадіанних ритмів сучасних гепатопротекторів на баланс антиоксидантно/прооксидантних процесів та активність цитолізу за умов гострого парацетамолового гепатиту у щурів.

Матеріали та методи. Гострий парацетамоловий гепатит у щурів моделювали шляхом одноразового внутрішньошлункового введення парацетамолу (1000 мг/кг) у ранковий (09.00), денний (15.00), вечірній (21.00) та нічний (03.00) час. Стан процесів ПОЛ у гепатоцитах оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБК-АП); АОЗ – за вмістом ВГ, активністю СОД та каталази в гепатоцитах; цитолітичних процесів – за активністю АлАТ у сироватці крові.

Результати. За фізіологічних умов у щурів встановлений циркадіанний пік активності антиоксидантної системи печінки у ранково-денний та мінімальний – у вечірньо-нічний період. Експериментальний парацетамоловий гепатит характеризувався піками активації цитолітичних процесів ввечері (21.00) та вранці (09.00): відповідно достовірне зростання активності АлАТ в 3,3 та 2,5 рази ($p < 0,05$), що співпадає з піком зниження ендogenous антиоксиданта відновленого глутатіону (ВГ) вранці в 1,4 рази ($p < 0,05$) та з мінімальними цитолітичними змінами вдень (15.00) та вночі (03.00). Встановлено, що найвиразніший вплив на прооксидантно-антиоксидантні та цитолітичні процеси фітогепатопротектор силімарин («Карсил») та синтетичний гепатопротектор «Антраль» чинили у ранковий (09.00) та вечірній (21.00) періоди: що підтверджується зростанням вмісту ВГ в 1,2 рази ($p < 0,05$) та зниженням активності АлАТ в 1,2-1,5 рази ($p < 0,05$) щодо тварин із гепатитом на тлі дії силімарину та зростанням активності СОД в 1,2 рази ($p < 0,05$); підвищенням вмісту ВГ в 1,3 та 1,4 рази та зниженням активності АлАТ в 1,3-1,5 рази ($p < 0,05$) під впливом антраля. Аргініну глутамат («Глутаргін») на тлі парацетамолового гепатиту найвиразніше підвищував активність антиоксидантної системи та пригнічував цитолітичні процеси вдень (15.00) та вночі (03.00): збільшення вмісту ВГ в 1,4 рази ($p < 0,05$) та зниження активності АлАТ в 1,2-1,3 рази ($p < 0,05$) відповідно.

Висновки. Встановлені циркадіанні ритми максимальної вираженості парацетамолового гепатиту (о 21.00 та 09.00) доцільно враховувати в експериментальній фармакології при відтворенні цієї моделі ушкодження печінки. Антиоксидантна та антицитолітична дія силімарину та антраля максимально виявляється у ранковий та вечірній період, а аргініну глутамату – вдень та вночі. Встановлені хронофармакологічні особливості впливу досліджуваних гепатопротекторів на антиоксидантно/прооксидантні та цитолітичні процеси доцільно враховувати при використанні їх як референтних при доклінічному вивченні перспективних гепатопротекторів та при проведенні подальших хронофармакологічних досліджень цих препаратів.

Ключові слова: циркадіанні ритми; гепатопротектори; парацетамоловий гепатит; силімарин; антраль; карсил; аргініну глутамат

S. M. Drogovoz, O. Ya. Mishchenko, K. O. Kalko*, N. S. Bogdan**, O. V. Gerush***

National University of Pharmacy

*Institute of Qualification Improvement for Pharmacists of the National University of Pharmacy**

*Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University"***

Circadian developmental rhythms of the experimental paracetamol hepatitis and the effect of hepatoprotectors on the activity of pro-oxidative / antioxidant and cytolytic processes

One of the current trends in modern experimental and clinical pharmacology is determination of the dependence of the effectiveness and toxicity of drugs on the time of day or season of the year.

Aim. To determine the characteristics of circadian rhythms of modern hepatoprotectors on the balance of antioxidant / prooxidant processes and the activity of cytolysis under conditions of acute paracetamol hepatitis in rats.

Materials and methods. Acute toxic hepatitis was caused by a single oral administration of paracetamol in the dose of 1000 g/kg of the body weight of animals in the morning (09.00), day (15.00), evening (21.00) and night (03.00) periods. In order to describe the effect on the lipid peroxidation/antioxidant system the intensity of the lipid peroxidation

was measured by the level of tiobarbituric acid active products (TBA-AP). Determination of the level of recovered glutathione (RG), superoxide dismutase (SOD) and the catalase activity in the liver homogenate allowed characterizing the functional state of the antioxidant system of the animal organism. The activity of cytolytic processes was determined by the level of alanine aminotransferase (ALT) cytolysis marker in the blood serum.

Results. The circadian mass peak of the activity of the antioxidant system of the liver under physiological conditions in rats in the morning-day time and the minimum activity in the evening-night were determined. The experimental paracetamol hepatitis was characterized by peaks of the cytolytic process activity in the evening (21.00) and in the morning (09.00). The increase in the ALT activity by 3.3 and 2.5 times ($p<0.05$) coincides with a peak reduction of endogenous antioxidant (RG) in the morning by 1.4 times ($p<0.05$) and the minimal cytolytic changes during the day (15.00) and at night (03.00). It was found that there was the most marked effect of the phytohepatoprotector silymarin (carsil) and the synthetic hepatoprotector antral on the balance of antioxidant / prooxidant and cytolytic processes in the morning (09.00) and evening (21.00). It was confirmed by an increase in the level of RG by 1.2 times ($p<0.05$) and a decrease in the activity of ALT by 1.2-1.5 times ($p<0.05$) in relation to animals with hepatitis when using silymarin, as well as an increase in the SOD activity by 1.2 times ($p<0.05$), an increase in the level of RG by 1.3 and 1.4 times and a decrease in the activity of ALT by 1.3-1.5 times ($p<0.05$) when using antral. Arginine glutamate ("Glutargin") increased the activity of the antioxidant system and suppressed cytolytic processes during the day (15.00) and at night (03.00) against the background of paracetamol hepatitis: an increase in the level of RG by 1.4 times ($p<0.05$) and a decrease in the activity of ALT in 1.2-1.3 times ($p<0.05$), respectively.

Conclusions. The circadian rhythms of the maximum severity of paracetamol hepatitis determined (at 21.00 and 09.00) should be taken into account in the experimental pharmacology when reproducing this model of liver damage. The antioxidant and anticytolytic action of silymarin and antral is maximally detected in the morning and evening, while the effect of arginine glutamate revealed during the day and at night. The chronopharmacological peculiarities of the effect of the hepatoprotectors studied on antioxidant / prooxidant and cytolytic processes should be taken into account when using them as reference values in the preclinical study of promising hepatoprotectors and in further chronopharmacological studies.

Key words: circadian rhythms; hepatoprotectors; paracetamol hepatitis; silymarin; antral; carsil; arginine glutamate

С. М. Дроговоз, О. Я. Мищенко, Е. А. Калько*, Н. С. Богдан**, О. В. Геруш***

Национальный фармацевтический университет

*Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета**

*Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет»***

Циркадианные ритмы развития экспериментального парацетамолового гепатита и влияния гепатопротекторов на активность прооксидантно/антиоксидантных и цитолитических процессов

Одним из актуальных направлений современной экспериментальной и клинической фармакологии является определение зависимости эффективности и токсичности лекарств от времени суток или сезона года.

Цель исследования. Установить особенности циркадианных ритмов современных гепатопротекторов на баланс антиоксидантно/прооксидантных процессов и активность цитолиза в условиях острого парацетамолового гепатита у крыс.

Материалы и методы. Острый парацетамоловый гепатит у крыс моделировали путём однократного внутрижелудочного введения парацетамола (1000 мг/кг) в утренний (09.00), дневной (15.00), вечерний (21.00) и ночной (03.00) периоды. Состояние процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гепатоцитах оценивали по содержанию ТБК-активных продуктов (ТБК-АП); антиоксидантной защиты (АОЗ) – по содержанию ВГ, активности СОД и каталазы в гепатоцитах; цитолитических процессов – по активности АлАТ в сыворотке крови.

Результаты. В физиологических условиях у крыс установлен циркадианный пик активности антиоксидантной системы печени в утренне-дневной и минимальный в вечерне-ночной период. Экспериментальный парацетамоловый гепатит характеризовался пиками активации цитолитических процессов вечером (21.00) и утром (09.00): соответственно достоверное повышение активности АлАТ в 3,3 и 2,5 раза ($p<0,05$), что совпадает с пиком снижения эндогенного антиоксиданта восстановленного глутатиона (ВГ) утром в 1,4 раза ($p<0,05$) и минимальными цитолитическими изменениями днем (15.00) и ночью (03.00). Установлено, что наиболее выразительное влияние на прооксидантно-антиоксидантные и цитолитические процессы фитогепатопротектор силимарин («Карсил») и синтетический гепатопротектор «Антраль» оказывали в утренний (09.00) и вечерний (21.00) периоды, что подтверждается повышением содержания ВГ в 1,2 раза ($p<0,05$) и снижением активности АлАТ в 1,2-1,5 раза ($p<0,05$) по отношению к животным с гепатитом на фоне действия силимарина и повышением активности СОД в 1,2 раза ($p<0,05$), уровня ВГ – в 1,3 и 1,4 раза и снижением активности АлАТ в 1,3-1,5 раза ($p<0,05$) под действием антраля. Аргинина глутамат («Глутаргин») на фоне парацетамолового гепатита наиболее выразительно повышал активность антиоксидантной системы и подавлял цитолитические процессы днем (15.00) и ночью (03.00): увеличение содержания ВГ в 1,4 раза ($p<0,05$) и снижение активности АлАТ в 1,2-1,3 раза ($p<0,05$) соответственно.

Выводы. Установлены циркадианные ритмы максимальной выраженности парацетамолового гепатита (в 21.00 и 09.00) целесообразно учитывать в экспериментальной фармакологии при воспроизведении этой модели повреждения печени. Антиоксидантное и антицитолитическое действие силимарина и антраля максимально проявляется в утренний и вечерний период, а аргинина глутамата – днем и ночью. Установленные хронофармакологические особенности влияния исследуемых гепатопротекторов на антиоксидантно/прооксидантные

и цитолитические процессы целесообразно учитывать при использовании их в качестве референтных при доклиническом изучении перспективных гепатопротекторов и при проведении дальнейших хронофармакологических исследований этих препаратов.

Ключевые слова: циркадианные ритмы; гепатопротекторы; парацетамоловый гепатит; силимарин; антраль; карсил; аргинина глутамат

Знання циркадіанних особливостей дії лікарських засобів та їх застосування з урахуванням цих аспектів сприяє підвищенню їх ефективності та безпеки [1, 2]. З огляду на це одним із завдань фармакологічних досліджень є встановлення циркадіанних ритмів дії нових та вже існуючих лікарських засобів, зокрема гепатопротекторів. Останні широко застосовуються в комплексній терапії як інфекційних, так і неінфекційних захворювань печінки, зокрема токсичних лікарських гепатитів [3-6]. Одним із найбільш поширених лікарських гепатитів є парацетамоловий [7-9]. У Великобританії щорічно реєструється 150-250 смертей від прийому парацетамолу, а отруєння парацетамолом складають 50 % клінічних випадків гострих інтоксикацій, що становить 82-90 тис. осіб, у США – приблизно 10 % [10-13]. В Україні статистика щодо отруєнь парацетамолом відсутня, а випадки парацетамол-індукованих гепатитів здебільшого залишаються не діагностованими [8].

Провідним механізмом пошкодження гепатоцитів при дії різних етіологічних чинників, зокрема токсичних доз парацетамолу є виснаження резервів антиоксидантного захисту (АОЗ) та активація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Дія більшості гепатопротекторів відповідно спрямована на пригнічення цих процесів за рахунок прямого антирадикального або непрямого (підвищення активності антиоксидантної системи) ефекту [14, 15].

Враховуючи те, що особливості циркадіанних ритмів дії сучасних гепатопротекторів силимарину, антралю та аргініну глутамату недостатньо висвітлені в науковій літературі та домінування в реалізації їх гепатопротекторного ефекту саме впливу на прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс та активність цитолізу, доцільним є дослідження цих аспектів.

Мета роботи – встановити особливості циркадіанних ритмів розвитку парацетамолового гепатиту та вплив гепатопротекторів силимарину, антралю та аргініну глутамату на баланс антиоксидантно/прооксидантних процесів та активність цитолізу за умов гострого парацетамолового гепатиту у щурів.

Матеріали та методи

Хронофармакологічне вивчення включало три послідовні етапи.

На першому етапі досліджені особливості циркадіанних ритмів системи ПОЛ-АОЗ та активності маркерів цитолізу за фізіологічних умов

(в інтактних тварин). На другому етапі вивчені циркадіанні ритми прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу та процесів цитолізу за умов гострого токсичного гепатиту, спричиненого парацетамолом. На третьому етапі оцінено вплив досліджуваних гепатопротекторів на прооксидантно-антиоксидантний баланс та активність цитолітичних процесів на тлі патології та циркадіанні особливості цього впливу.

Три відомі гепатопротектори було обрано як об'єкти хронофармакологічного дослідження [16, 17]: фітогепатопротектор силимарин, що містить флавоноїди розторопші – «Карсил» (таб. 22,5 мг флавоноїдів розторопші, АТ Софарма, Болгарія) в дозі 100 мг/кг, препарат «Антраль» (таб. 22,5 мг, ПАО «Фармак» Україна) [18] дозою 8 мг/кг та «Глутаргін» (L-глутаміл, L-аргінін, таб. 250 мг в перерахунку на аргінін, ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна) в дозі 135 мг/кг [19].

Гострий парацетамоловий гепатит у щурів моделювали шляхом одноразового внутрішньошлункового введення парацетамолу (1000 мг/кг) у ранковий (09.00), денний (15.00), вечірній (21.00) та нічний (03.00) періоди доби відповідно до сформованих груп контрольної патології. Декапітацію тварин з метою забору крові і тканин печінки проводили через 24 години після введення парацетамолу [20].

Стан процесів ПОЛ у гепатоцитах оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБК-АП), АОЗ – за вмістом ВГ, активністю СОД та каталази в гепатоцитах. Рівень ВГ визначали за методом Елмана [21], ТБК-АП за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [22], активність каталази – за реакцією із пероксидом водню [23], а СОД – за інгібуванням реакції аутоокиснення адреналіну [24]. Стан цитолітичних процесів оцінювали за активністю маркерного ферменту АлАТ за реакцією Райтмана-Френкеля за допомогою стандартних наборів «Філісіт-Діагностика» (Україна) [25].

Циркадіанні ритми системи ПОЛ-АОЗ та активності цитолізу оцінювали за акрофазою (AF) – максимальним значенням досліджуваного показника та батифазою (BF) – мінімальним значенням досліджуваного показника на певну годину доби [1].

Статистичну обробку отриманих результатів проведено з використанням програми «Statistica 8,0» за критерієм Манна-Уїтні. При порівнянні статистичних показників був прийнятий рівень значущості $p < 0,05$ [26].

Хронофармакологічне вивчення проведено у весняний сезон 2015 року. Тварини перебували

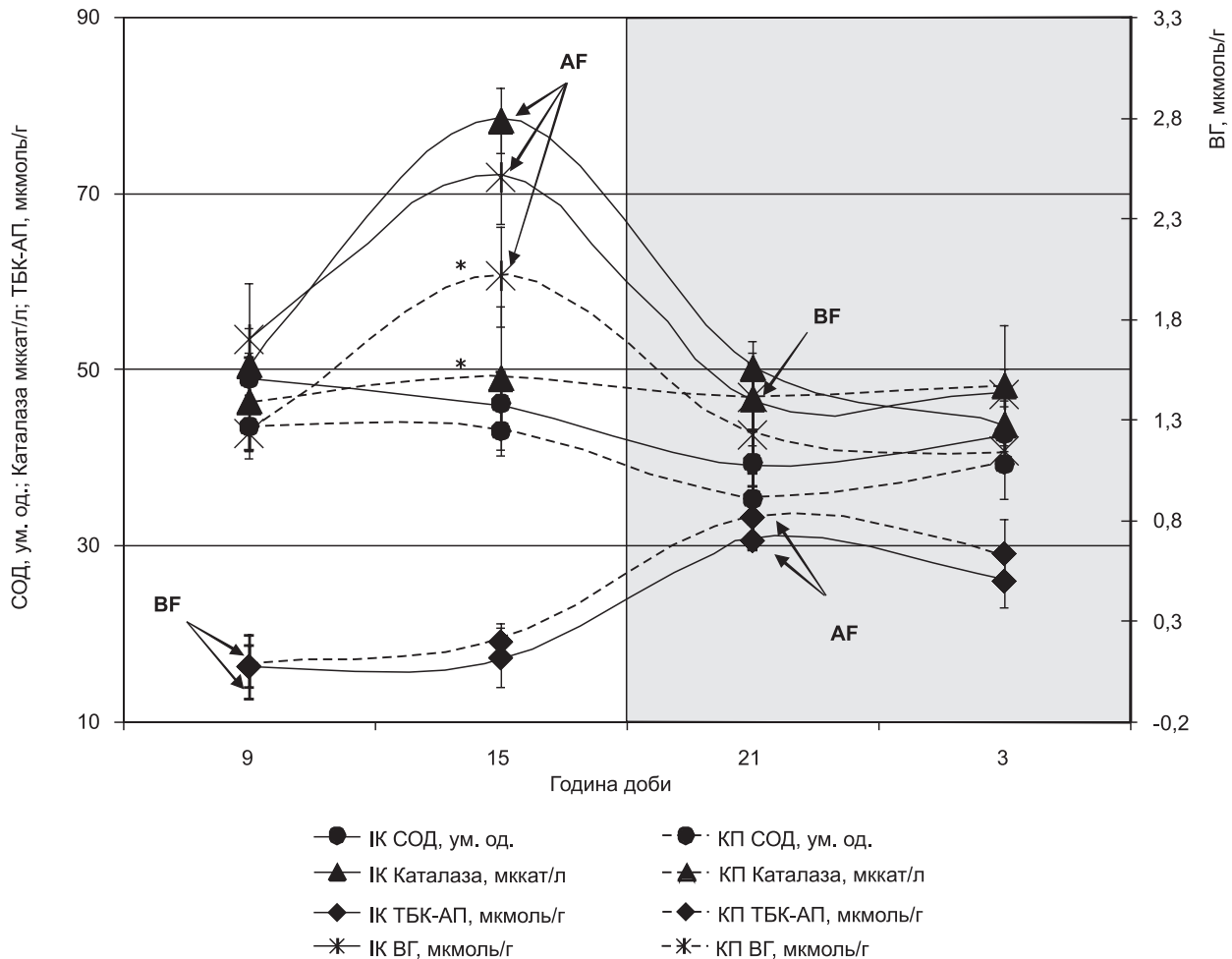


Рис. 1. Циркадіанні ритми системи ПОЛ-АОЗ за фізіологічних умов (інтактні щури, ІК) та на тлі парацетамолового гепатиту (контрольна патологія, КП)

Примітка. * – значення показника достовірно щодо інтактного контролю ($p < 0,05$).

у віварії ЦНДЛ НФаУ (сертифікована ДЕЦ МОЗ України посвідчення № 058/15 від 08.12. 2015 р., чинно до 07.12. 2019 р.) з контрольованим температурним режимом та відносною вологістю на циклі день/ніч, що відповідав природному впродовж досліджуваного сезону року. Робота з тваринами проводилася відповідно до вимог GLP, рекомендацій ДЕЦ МОЗ України, Національними «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах (Україна, 2001), Законом України № 3447-IV від 21.02.2006 р. зі змінами «Про захист тварин від жорсткого поводження» та ухвалою першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2007) [27].

Результати та їх обговорення

За фізіологічних умов у інтактних тварин були встановлені певні циркадіанні ритми системи ПОЛ-АОЗ та активності цитолітичних процесів у печінці (рис. 1). Активність АОЗ була максимальною у ранково-денний період та мінімальною у вечірньо-нічний, що відповідно підтверджується акрофазою (AF) та батифазою (BF) двох із трьох досліджуваних показників системи: рівня

ВГ та активності каталази. Активність СОД не мала виражених циркадіанних коливань. Виразність процесів ПОЛ була найвищою у вечірньо-нічний період, про що свідчить верифікована AF вмісту ТБК-АП о 21.00 з діаметрально протилежною BF о 09.00 (рис. 1). Отже, встановлено, що активність процесів ПОЛ залежить від стану АОЗ і підвищується в періоди зниження останньої.

Цитолітичні процеси також характеризувалися добовими ритмами (рис. 2). Найбільша вираженість активності цитолітичних процесів спостерігалася у денний період (о 15.00), а найменша – у вечірній (21.00). Отже, встановлено, що за фізіологічних умов циркадіанні ритми активності цитолітичних і процесів ПОЛ не співпадають (рис. 1, 2).

За умов моделювання парацетамолового гепатиту спостерігали порушення фізіологічних циркадіанних ритмів показників системи ПОЛ-АОЗ (рис. 1) та цитолітичних процесів (рис. 2). У ранково-денний період (AF ВГ за фізіологічних умов) спостерігали достовірно зниження вмісту ВГ в 1,2 та 1,4 рази ($p < 0,05$) відповідно та активності

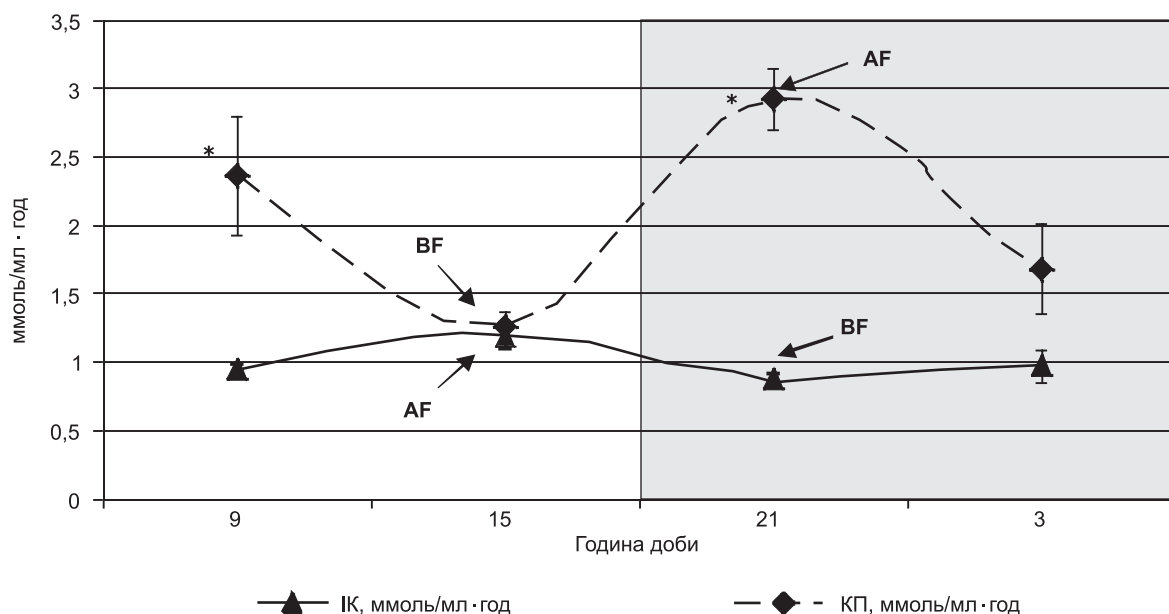


Рис. 2. Циркадіанний ритм активності АлАТ за фізіологічних умов (інтактні щури, ІК) та на тлі парацетамолового гепатиту (контрольна патологія, КП)
Примітка. * – значення показника достовірно щодо щурів інтактного контролю ($p < 0,05$).

каталази в 1,6 рази ($p < 0,05$) о 15.00 по відношенню до аналогічних показників за фізіологічних умов (рис. 2).

Хронограма активності СОД у тварин із гепатитом була синхронною до такої у тварин фізіологічної норми. Активність ПОЛ та їх циркадіанний ритм у тварин контрольної патології був аналогічним такому в інтактних тварин, тобто активність процесів ПОЛ була найвищою у вечірньо-нічний період (АФ рівня ТБК-АП о 21.00) та мінімальна вранці (ВФ рівня ТБК-АП о 09.00) (рис. 1).

Отримані результати свідчать, що введення парацетамолу призвело до зниження активності АОЗ без достовірно значущих змін активації процесів ПОЛ щодо інтактного контролю. Така динаміка показників свідчить про особливості змодельованої патології, коли певний резерв АОЗ ще не дає значно посилюватися процесам ПОЛ. Відомо, що ключова роль у токсичній дії парацетамолу належить посиленню процесів ПОЛ, що інтенсифікуються на тлі виснаження системи АОЗ, зокрема ВГ, з яким взаємодіє токсичний метаболіт парацетамолу – *N*-ацетил-*p*-бензохінонімін [8, 28]. При прийомі терапевтичних доз парацетамолу біотрансформація цього ксенобіотика проходить за трьома основними шляхами: глюкурування (58-60 %), сульфатування (32-38 %) та метаболізм системою цитохрому P_{450} (2-5 %). Однак при застосуванні токсичних доз парацетамолу шлях його біотрансформації перерозподіляється в бік метаболізму цитохромом P_{450} і як наслідок утворюється значна кількість *N*-ацетил-*p*-бензохіноніміну, що зв'язує ендогенні резерви ВГ. Тобто при введенні токсичних доз парацетамолу відбувається виснаження

резервів ВГ, що і призводить до інтенсифікації процесів ПОЛ [29, 30]. За даними літературних джерел зростання активності маркерів цитолізу (АлАТ та АсАТ) відбувається в результаті пошкодження вільними радикалами клітинних та субклітинних мембран і вивільнення цих ферментів у міжклітинний простір та в судинне русло [31, 32]. Результати нашого дослідження свідчать, що пік активності процесів ПОЛ та цитолізу в модельній патології співпадають у вечірній період та не є синфазними в інші періоди дослідження. Встановлене достовірно зростання активності АлАТ в 2,5-3,3 рази ($p < 0,05$) ввечері та вранці було синфазно батифазі рівня ВГ в ці періоди (рис. 2), тобто активність цитолітичних процесів корелювала зі зниженням рівня ВГ.

На третьому етапі була проведена оцінка впливу досліджуваних гепатопротекторів на прооксидантно-антиоксидантний баланс та активність цитолітичних процесів на тлі патології.

При застосуванні гепатопротекторів добова динаміка параметрів активності АОС була аналогічною такої у тварин інтактного контролю і тварин із гепатитом, але виразність антиоксидантної дії препаратів була різною (рис. 3).

Фітогепатопротектор силімарин, який здатен за рахунок прямого та непрямого антиоксидантного ефекту підвищувати активність АОС [33-35], вірогідно підвищував вміст ВГ в 1,2 рази ($p < 0,05$) по відношенню до контрольної патології о 09.00 та 21.00, коли він був мінімальним і не змінював АФ цього показника (рис. 3а). Ймовірно, зазначені особливості дії силімарину є наслідком переважного антирадикального впливу флавоноїдів, які входять до його складу [33-35].

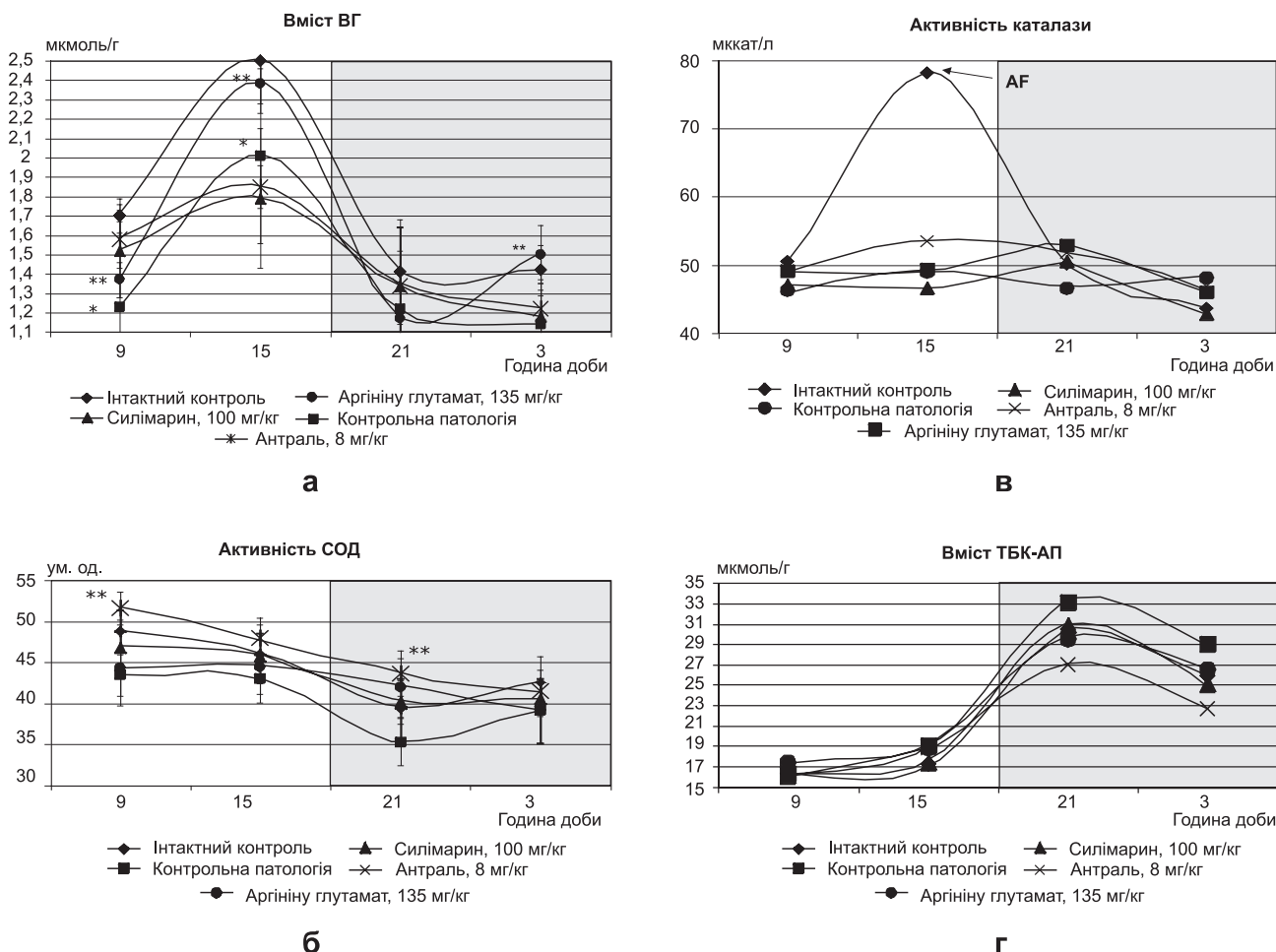


Рис. 3. Вплив антралю, карсилу та глутаргіну на циркадіанні ритми показників ПОЛ-АОЗ на тлі парацетамолового гепатиту: а – вміст ВГ; б – активність СОД; в – активність каталази, г – вміст ТБК-АП

Примітка. * – значення показника достовірне щодо щурів інтактного контролю ($p < 0,05$); ** – значення показника достовірне щодо щурів контрольної патології ($p < 0,05$).

Хроноритми впливу антралю на активність АОС були подібними до силімарину з такими ж циркадіанними піками (рис. 3). Це, ймовірно, зумовлено, хімічною структурою антралю, який є тріс-[N-(2,3-диметилфеніл)антранілато]алюмінію гідратартратом, що зумовлює реалізацію його провідного фармакологічного ефекту за антиоксидантним механізмом [36]. Антраль виявив найбільш суттєвий вплив на активність ферментативної ланки АОЗ, про що свідчить достовірне зростання активності СОД в 1,2 рази о 09.00 та 21.00 відносно контрольної патології ($p < 0,05$) (рис. 3б). Очевидно такий вплив антралю зумовлений особливостями його механізму дії: підвищувати активність металовмісних ферментів, зокрема СОД [18]. Виразний вплив антралю на АОС відбився тенденцією в 1,2 рази до вірогідного зниження вмісту ТБК-АП, що свідчить про спад активності процесів ПОЛ на тлі високої активності АОЗ під дією препарату (рис. 3г).

Антраль та силімарин найсуттєвіше пригнічували активність цитолітичних процесів в період їх максимальної вираженості: ранковий та вечірній час, що, ймовірно, зумовлено їх мемб-

раностабілізуючими властивостями [18, 33, 35, 36] (рис. 4).

На відміну від силімарину та антралю аргініну глутамат («Глутаргін») найсуттєвіше підвищував рівень ВГ о 15.00 (в 1,3 рази, $p < 0,05$) та 03.00 (в 1,2 рази), наближуючи вміст цього показника до фізіологічної норми (рис. 3), тобто впливав синхронно до динаміки рівня ВГ.

Глутаргін також пригнічував активність АлАТ найвиразніше вдень (15.00) та вночі (03.00), тобто в періоди мінімального прояву патології. Такий фізіологічний синхронний вплив на рівень ВГ та синхронний до патології гальмівний вплив на активність цитолітичних процесів пояснюється здатністю глутаргіну нормалізувати порушені метаболічні процеси. Амінокислоти, які входять до складу глутаргіну, беруть участь у метаболічних процесах, зокрема в орнітиновому циклі знешкодження аміаку [4]. Також складова препарату глутамінова кислота окрім антиоксидантної дії здатна стимулювати утворення оксиду азоту [33]. L-аргінін є субстратом для утворення цитруліну і оксиду азоту, які за певних умов та концентрації здатні чинити антиоксидантну дію [19].

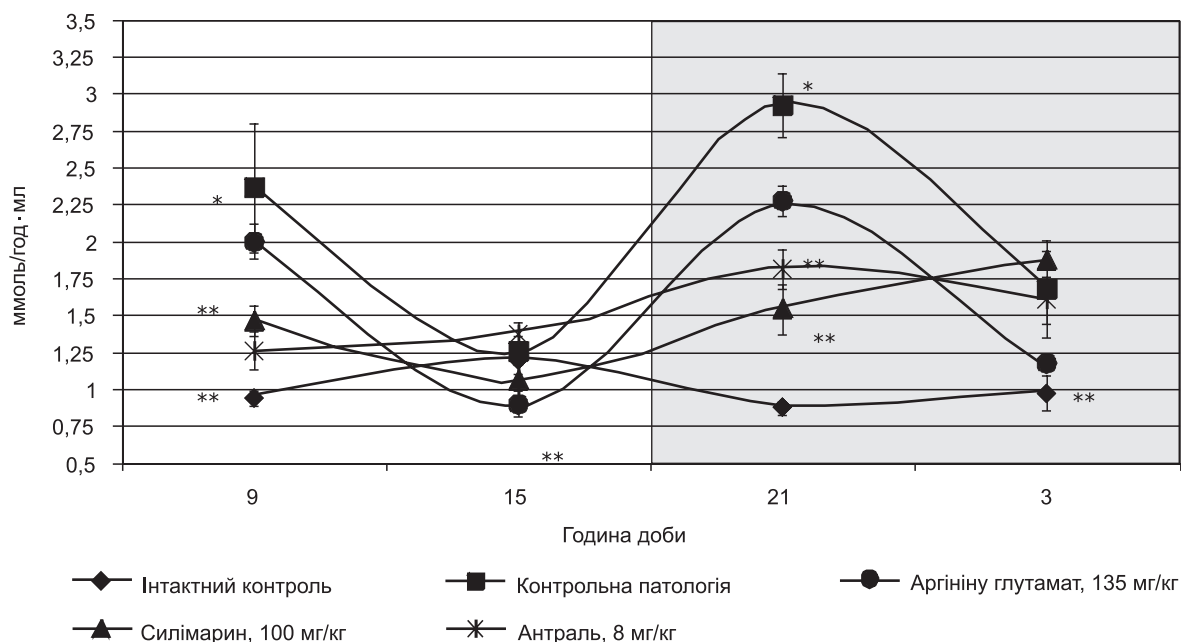


Рис. 4. Вплив антраля, карсилу та глутаргіну на циркадіанні ритми активності АлАТ на тлі парацетамолового гепатиту
Примітка. * – значення показника достовірно щодо щурів інтактного контролю ($p < 0,05$); ** – значення показника достовірно щодо щурів контрольної патології ($p < 0,05$).

Усі досліджувані гепатопротектори не чинили вірогідного впливу на активність каталази (рис. 3в).

Порівняльний аналіз циркадіанної залежності впливу досліджуваних гепатопротекторів на антиоксидантно/прооксидантний баланс та активність цитолізу дозволив зробити висновок відносно подібності хронопрофілей антраля та карсилу з піком здатності відновлювати дисбаланс системи ПОЛ-АОЗ та знижувати цитолітичні процеси вранці та ввечері, що зумовлено наявністю вираженої прямої та непрямої антиоксидантної дії у цих препаратів. Хронопрофіль антиоксидантної та антицитолітичної дії препарату «Глутаргін» характеризується піком у денний та нічний періоди, що пов'язано з його метаболітотропним механізмом регуляції прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу та цитолітичних процесів.

ВИСНОВКИ

1. За фізіологічних умов у щурів встановлений циркадіанний пік активності антиоксидантної системи печінки у ранково-денний період (акрофаза вмісту ВГ та активності каталази) та мінімальний у вечірньо-нічний (батифаза вмісту ВГ та активності каталази). Активність прооксидантних процесів ПОЛ є протифазною активності системи АОЗ з піком у вечірньо-нічний та мінімумом у ранково-денний (акро- та батифаза вмісту ТБК-АП) період.

2. Експериментальний парацетамоловий гепатит характеризувався піками активації цито-

літичних процесів ввечері (21.00) та вранці (09.00), що співпадає з піком зниження ендogenous антиоксиданта відновленого глутатіону вранці, та з мінімальними цитолітичними змінами вдень (15.00) та вночі (03.00). Встановлені циркадіанні ритми вираженості парацетамолового гепатиту доцільно враховувати в експериментальній фармакології при відтворенні цієї моделі ушкодження печінки.

3. Найвираженіший вплив на прооксидантно-антиоксидантні та цитолітичні процеси фітогепатопротектор силімарин («Карсил») та синтетичний препарат «Антраль» чинив вранці (09.00) та ввечері (21.00), що зумовлено наявністю вираженої прямої та непрямої антиоксидантної дії у цих препаратів.

4. Аргініну глутамат («Глутаргін») на тлі парацетамолового гепатиту за здатністю регулювати прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс та цитолітичні процеси характеризувався піком у денний та нічний періоди, що пов'язано з його метаболітотропним механізмом дії.

5. Встановлені хронофармакологічні особливості впливу досліджуваних гепатопротекторів на антиоксидантно/прооксидантні та цитолітичні процеси доцільно враховувати при проведенні подальших хронофармакологічних досліджень цих препаратів, а також при використанні їх як референтних при доклінічному вивченні перспективних гепатопротекторів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Хронофармакология для врача, провизора, студента: учеб.-справочник / С. М. Дрогвоз [и др.]; под ред. проф. С. М. Дрогвоз. – Х.: «Титул», 2016. – 376 с.
2. Dallmann, R. Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications / S. Dallmann, S. A. Brown, F. Gachon // *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2014. – Vol. 54. – P. 339–361. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-135923>
3. Современные возможности метаболической терапии в комплексном лечении пациентов с хроническим токсическим гепатитом / Н. В. Харченко, Г. А. Анохина, И. А. Коруля, И. Н. Червак // *Сучасна гастроентерол.* – 2015. – № 4. – С. 43–50.
4. Калько, К. О. Хронофармакологічне дослідження активності гепатопротекторних засобів: дис. ... канд. фармац. наук: 14.03.05 / НФаУ. – Х., 2017. – 187 с.
5. Буеверов, А. О. Лекарственные поражения печени / А. О. Буеверов // *РМЖ.* – 2012. – № 3. – С. 107–111.
6. Гепатопротектори в лікуванні захворювань печінки: клініко-біохімічні механізми дії / Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, С. І. Чекман та ін. // *Здоров'я України.* – 2013. – № 5. – С. 28–29.
7. McDonnell, M. E. Drug-related hepatotoxicity / M. E. McDonnell, L. E. Braverman // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2191–2193. <https://doi.org/10.1056/nejmc060733>
8. Побочное действие лекарств: учеб.-справочник / С. М. Дрогвоз [и др.]. – Х.: «СИМ», 2015. – 480 с.
9. Caparrotta, M. T. Dear. Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? A critical review of the literature / M. T. Caparrotta, D. J. Antoine, W. James // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2018. – № 74. – P. 147–160. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2356-6>
10. Effect of the UK's revised paracetamol poisoning management guidelines on admissions, adverse reactions and costs of treatment / D. N. Bateman, R. Carroll, J. Pettie et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2014. – № 78. – P. 610–618.
11. 2013 annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 31st annual report / J. B. Mowry, D. A. Spyker, L. R. Cantilena et al. // *Clin. Toxicol. PhilaPa.* – 2014. – Vol. 52. – P. 1032–1283. <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.987397>
12. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity / D. G. N. Craig, C. M. Bates, J. S. Davidson et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 73 (2). – P. 285–294. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04067.x>
13. Ferner, R. E. Management of paracetamol poisoning / R. E. Ferner, J. W. Dear, D. N. Bateman // *BMJ.* – 2011. – Vol. 342. – P. 2218. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2218>
14. Ore, A. Oxidative Stress and Antioxidant Biomarkers in Clinical and Experimental Models of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / A. Ore, O. A. Akinloye // *Medicina (Kaunas).* – 2019. – № 55 (2). – P. 26. <https://doi.org/10.3390/medicina55020026>
15. Hepatoprotective effects of blue honeysuckle on CCl4-induced acute liver damaged mice / Y. S. Lee, I. J. Cho, J. W. Kim et al. // *Food Sci. Nutr.* – 2018. – № 7 (1). – P. 322–338. <https://doi.org/10.1002/fsn3.893>
16. Компендиум 2015 – лекарственные препараты / В. Н. Коваленко и др.; под ред. В. Н. Коваленко. – К.: Морион, 2015. – 1408 с.
17. Державний реєстр лікарських засобів. – Available at : <http://www.drlez.com.ua/>
18. Мохорт, М. А. Модифікація молекули n-(2,3-диметилфеніл)-антранілової кислоти – шлях до створення високоефективних лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп (огляд літератури та власних досліджень) / М. А. Мохорт, Н. М. Серединська, Л. М. Киричок // *Журн. НАМН України.* – 2012. – № 2. – С. 152–160.
19. 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.
20. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
21. Методические указания для выполнения экспериментальных исследований по большому специальному практикуму «Методы оценки состояния оксидантной и антиоксидантной систем биологических объектов» / С. С. Чернадчук [и др.]. – Одесса, 2010. – 52 с.
22. Стальная, И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии.* – М.: Медицина, 1977. – С. 44–46.
23. Королюк, М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк // *Лабораторное дело.* – 1988. – № 1. – С. 16–19.
24. Сирота, Т. В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности СОД / Т. В. Сирота // *Вопросы медицинской химии.* – 1999. – № 3. – С. 263–272.
25. Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований) / под ред. проф. В. С. Камышникова. – М.: МЕД-пресс-информ, 2015. – 720 с.
26. Трухачева, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с.
27. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. чл-кор. НАМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
28. Bunchorntavakul, C. Acetaminophen-related hepatotoxicity / C. Bunchorntavakul, K. R. Reddy // *Clin. Liver Dis.* – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. 587–607. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.07.005>
29. Evaluation of oxidative status in acetaminophen treated rat hepatocytes in culture / T. Rousar [et al.] // *Physiol. Res.* – 2009. – Vol. 58. – P. 239–246.
30. Вплив токсичних доз парацетамолу на циркадіанний ритм прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу / К. О. Калько [та ін.] *Фармакол. та лікарська токсикол.* – 2016. – № 1 (47). – С. 81–86.
31. Циркадианная зависимость токсичности парацетамолу у крыс / Е. А. Калько, С. М. Дрогвоз, А. Ю. Позднякова, Н. В. Захарко // *Эксперим. и клин. фармакол.* – 2016. – Т. 79, № 7. – С. 25–28. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2016-79-7-25-28>

32. Калько, К. О. Циркадіанна залежність гепатопротекторної активності антралину на моделі гострого парацетамолового гепатиту у щурів / К. О. Калько, С. М. Дрогвоз // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2017. – № 2 (53). – С. 62–68.
33. Матвеев, А. В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. – Симферополь: ИТ «Ариал», 2013. – 384 с.
34. Effects and tolerance of silymarin (milk thistle) in chronic hepatitis C virus infection patients: a meta-analysis of randomized controlled trials / Z. Yang [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2014. – № 2014. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1155/2014/941085>
35. Hepatoprotective effect of silymarin / N. Vargas-Mendoza // World J. Hepatol. – 2014. – № 6 (3). – P. 144–149. <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i3.144>
36. Сахарова, Т. С. Поиск и фармакологическое изучение гепатозащитных средств в ряду металлокомплексов производных N-фенилантралиновых кислот: дис. ... канд. фармацевт. наук: 14.03.05 / НФаУ. – Х., 1989. – 197 с.

References

1. Drogovoz, S. M. (2016). *Khronofarmakologiya dlia vracha, provizora, studenta: uchebnik-spravochnik*. Kharkiv: Titul, 376.
2. Dallmann, R., Brown, S. A., & Gachon, F. (2014). Chronopharmacology: New Insights and Therapeutic Implications. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 54(1), 339–361. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-135923>
3. Kharchenko, N. V., Anokhina, G. A., Korulia, I. A., Chervak, I. N. (2015). *Suchasna gastroenterologiya*, 4, 43–50.
4. Kalko, K. O. (2017). *Khronofarmakologichne doslidzhennia aktyvnosti hepatoprotekturnykh zasobiv: Doctor's thesis*. NFAU. Kharkiv, 187.
5. Bueverov, A. O. (2012). *RMZh*, 3, 107–111.
6. Kharchenko, N. V., Anokhina, H. A., Chekman, S. I., Korulia, I. A., Kharchenko, V. V. (2013). *Zdorov'ia Ukrainy*, 5, 28–29.
7. McDonnell, M. E., Braverman, L. E. (2006). Drug-Related Hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine*, 354(20), 2191–2193. <https://doi.org/10.1056/nejmc060733>
8. Drogovoz, S. M., Gudzenko, A. P., Butko, Ia. A. (2015). *Pobochnoe deistvie lekarstv: uchebnik-spravochnik*. Kharkov: «SIM», 480.
9. Caparrotta, T. M., Antoine, D. J., & Dear, J. W. (2017). Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? A critical review of the literature. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 74(2), 147–160. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2356-6>
10. Bateman, D. N., Carroll, R., Pettie, J., Yamamoto, T., Elamin, M., Peart, L., ...Dow, M. (2014). Effect of the UK's revised paracetamol poisoning management guidelines on admissions, adverse reactions and costs of treatment. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 78(3), 610–618. <https://doi.org/10.1111/bcp.12362>
11. Mowry, J. B., Spyker, D. A., Cantilena, L. R., McMillan, N., & Ford, M. (2014). 2013 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 31st Annual Report. *Clinical Toxicology*, 52(10), 1032–1283. <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.987397>
12. Craig, D. G. N., Bates, C. M., Davidson, J. S., Martin, K. G., Hayes, P. C., & Simpson, K. J. (2012). Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73(2), 285–294. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04067.x>
13. Ferner, R. E., Dear, J. W., & Bateman, D. N. (2011). Management of paracetamol poisoning. *BMJ*, 342(2), 2218–2218. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2218>
14. Ore, A., & Akinloye, O. A. (2019). Oxidative Stress and Antioxidant Biomarkers in Clinical and Experimental Models of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Medicina*, 55(2), 26. <https://doi.org/10.3390/medicina55020026>
15. Lee, Y.-S., Cho, I. J., Kim, J. W., Lee, M.-K., Ku, S. K., Choi, J.-S., & Lee, H.-J. (2018). Hepatoprotective effects of blue honeysuckle on CCl4-induced acute liver damaged mice. *Food Science & Nutrition*, 7(1), 322–338. <https://doi.org/10.1002/fsn.3893>
16. Kovalenko, V. N. (2015). *Kompedium 2015 – lekarstvennye preparaty*. Kyiv: Morion, 1408.
17. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv*. (n.d.). Available at: <http://www.driz.com.ua/>
18. Mokhort, M. A., Seredynska, M. N., Kyrychok, L. M. (2012). *Zhurnal NAMN Ukrainy*, 2, 152–160.
19. Frolov, V. M. (2003). *Novosti meditsyny i farmatsii*, 8, 5–6.
20. Mironov, A. N. (2012). *Rukovodstvo po provedeniiu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv*. Moscow: Grif i K, 944.
21. Chernadchuk, S. S. (2010). Metodicheskie ukazaniia dlia vypolneniia eksperimentalnykh issledovaniy po bolshomu spetsialnomu praktikumu «Metody otsenki sostoiianiia oksidantnoi i antioksidantnoi sistem biologicheskikh obektov». Odessa, 52.
22. Stalnaia I. D., Garishvili T. G. (1977). *Sovremennye metody v biokhymii*. Moscow: Meditsina, 44–46.
23. Koroliuk, M. A. (1988). *Laboratornoe delo*, 1, 16–19.
24. Sirota, T. V. (1999). *Voprosy meditsinskoi khimii*, 3, 263–272.
25. Kamyshnikova, V. S. (2015). *Klinicheskaia laboratornaia diagnostika (metody i traktovka laboratornykh issledovaniy)*. Moscow: MED-press-inform, 720.
26. Trukhacheva, N. V. (2012). *Matematicheskaiia statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniiax s primeneniem paketa Statistica*. Moscow: GEOTAR-Media, 379.
27. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv: Avitsena, 528.
28. Bunchorntavakul, C., & Reddy, K. R. (2013). Acetaminophen-related Hepatotoxicity. *Clinics in Liver Disease*, 17(4), 587–607. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.07.005>
29. Rousar, T., Kucera, O., Kriváková, P., Lotková, H., Kandár, R., Muzáková, V., Cervinková, Z. (2009). Evaluation of oxidative status in acetaminophen treated rat hepatocytes in culture. *Physiol Res*, 58(2), 239–246.
30. Kalko, K. O., Drogovoz, S. M., Zakharko, N. V., Yudkevich, T. K. (2016). *Farmakologiya ta likarska toksykologiya*, 1 (47), 81–87.
31. Kalko, E. A., Drogovoz, S. M., Pozdniakova, A. Iu., & Zakharko, N. V. (2016). *Eksperimentalnaia i Klinicheskaia Farmakologiya*, 79(7), 25–28. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2016-79-7-25-28>
32. Kalko, K. O., Drohovoz, S. M. (2017). *Farmakologiya ta likarska toksykologiya*, 2 (53), 62–68.

33. Matveev, A. V. (2013). *Gepatoprotektory. Analiz mezhdunarodnykh issledovaniy po preparatam gruppy lekarstv dlia pecheni*. Simferopol: IT «Arial», 384.
34. Yang, Z., Zhuang, L., Lu, Y., Xu, Q., & Chen, X. (2014). Effects and Tolerance of Silymarin (Milk Thistle) in Chronic Hepatitis C Virus Infection Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BioMed Research International*, 2014, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2014/941085>
35. Vargas-Mendoza, N. (2014). Hepatoprotective effect of silymarin. *World Journal of Hepatology*, 6(3), 144. <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i3.144>
36. Sakharova, T. S. (1989). "Poisk i farmakologicheskoe izuchenie gepatozashchitnykh sredstv v riadu metallokompleksov proizvodnykh N-fenilantranilovykh kislot": *Doctor's thesis*. NFAU. Kharkov, 197.

Відомості про авторів / Information about authors / Сведения об авторах

Дроговоз С. М., доктор медичних наук, професор кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-9997-2197>). E-mail: Drogovozsm@gmail.com

Drogovoz S. M., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor of the Pharmacology Department, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-9997-2197>). E-mail: Drogovozsm@gmail.com

Дроговоз С. М., доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-9997-2197>). E-mail: Drogovozsm@gmail.com

Мищенко О. Я., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (<https://orcid.org/0000-0001-5862-4543>). E-mail: clinpharmacol_ipksph@nuph.edu.ua

Mishchenko O. Ya., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Clinical Pharmacology, Institute of Qualification Improvement for Pharmacists of the National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0001-5862-4543>). E-mail: clinpharmacol_ipksph@nuph.edu.ua

Мищенко О. Я., доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии, Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета (<https://orcid.org/0000-0001-5862-4543>). E-mail: clinpharmacol_ipksph@nuph.edu.ua

Калько К. О., кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри клінічної фармакології, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (<https://orcid.org/0000-0002-8776-477X>). E-mail: clinpharmacol_ipksph@nuph.edu.ua

Kalko K. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant of the Department of Clinical Pharmacology, Institute of Qualification Improvement for Pharmacists of the National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-8776-477X>). E-mail: clinpharmacol_ipksph@nuph.edu.ua

Калько Е. А., кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры клинической фармакологии, Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета (<https://orcid.org/0000-0002-8776-477X>). E-mail: clinpharmacol_ipksph@nuph.edu.ua

Богдан Н. С., кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри фармації, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» (<https://orcid.org/0000-0001-8352-021X>). E-mail: nataliabogdan1602@gmail.com

Bogdan N. S., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant of the Department of Pharmacy, Higher State Educational Establishment "Bukovinian State Medical University" (<https://orcid.org/0000-0001-8352-021X>). E-mail: nataliabogdan1602@gmail.com

Богдан Н. С., кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры фармации, Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (<https://orcid.org/0000-0001-8352-021X>). E-mail: nataliabogdan1602@gmail.com

Геруш О. В., кандидат фармацевтичних наук, доцент, завідувач кафедри фармації Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (<https://orcid.org/0000-0001-9100-0070>). E-mail: ogerush@gmail.com

Gerush O. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor, head of the Department of Pharmacy, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (<https://orcid.org/0000-0001-9100-0070>). E-mail: ogerush@gmail.com

Геруш О. В., кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармации Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (<https://orcid.org/0000-0001-9100-0070>). E-mail: ogerush@gmail.com

Адреса для листування: 61001, м. Харків, пл. Захисників України, 17, кафедра клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ. Тел.: (057) 7041554
Mailing address: 17, Zakhysnykiv Ukrainy av., Kharkiv, 61001, Department of Clinical Pharmacology, NUPh. Tel.: (057) 7041554

Адрес для переписки: 61001, г. Харьков, пл. Защитников Украины, 17, кафедра клинической фармакологии ИПКСФ НФаУ.
Тел.: (057) 7041554
