



METABOLIC ASPECTS OF HEPATOTOXICITY OF DRUGS (review)

**G.V. Vikulina, I.O. Zavelitska, O.V. Ladohubets,
S.V. Naumenko, V.I. Koshevoy**

State Biotechnological University, Kharkiv, Ukraine

E-mail: vgv.14.vet@gmail.com

Annotation. The liver is the central link of the metabolic distribution of almost all drugs and xenobiotics (foreign substances). In most cases, this process is carried out without damage to the liver itself or other organs. However, some substances are toxic or produce metabolites that cause liver damage in a uniform, dose-dependent manner. In addition, most agents form a fairly toxic byproduct and can cause liver damage. The formation of a toxic metabolite in the hepatocyte will lead to direct damage to the cell with disruption of intracellular function or cause an indirect effect through immune-mediated membrane damage. Hepatotoxicity is damage of the liver caused by drug exposure. It can be classified into hepatocellular, cholestatic and mixed, characterized by changes in biochemical blood parameters, in particular, an increase in the activity of alanine aminotransferase and alkaline phosphatase above the upper limit of normal. Hepatotoxicity of the drug has various manifestations, practically reproducing all non-iatrogenic liver diseases. In humane medicine, drug-induced hepatitis is the main cause of liver failure, in particular due to paracetamol overdose (about 50%). Idiosyncratic hepatitis, which is unpredictable, also has a frequency similar to that of viral hepatitis. More than 1200 drugs are registered as potential hepatotoxic. Assessment of causality is based on chronological and clinical criteria and is often difficult. Herbal medicines are becoming an increasing cause of liver damage with great clinical polymorphism, just like classical medicines. About 50 plants are known to be hepatotoxic. Chemical products also cause various liver damage through different routes of exposure: inhalation of volatile products, ingestion of polluting products, transdermal contamination. Their role is particularly difficult to assess because exposure is often unknown, intermittent, or random. Liver reactions can occur long after exposure, further complicating identification. Several dozen chemicals may be involved. Therefore, toxic liver diseases are often recognized late, because the hepatotoxic effect is considered to be minimal or absent at all. Hepatotoxicity disappears at an early stage after cessation of exposure to the toxicant. However, severe intoxication can lead to liver necrosis and death without appropriate treatment.

Key words: *liver, intoxication, drugs, diseases, metabolism, hepatocytes.*

МЕТАБОЛІЧНІ АСПЕКТИ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (огляд літератури)

**Г.В. Вікуліна, І.О. Завелицька, О.В. Ладогубець,
С.В. Науменко, В.І. Кошевой**
Державний біотехнологічний університет, м. Харків, Україна
E-mail: vgv.14.vet@gmail.com

Анотація. Печінка є центральною ланкою метаболічного розподілу практично всіх ліків і ксенобіотиків (чужорідних речовин). Здебільшого цей процес здійснюється без пошкодження самої печінки чи інших органів. Однак деякі речовини є токсичними або виробляють метаболіти, які спричиняють ураження печінки рівномірним, залежним від дози способом. До того ж, більшість агентів утворюють досить токсичний побічний продукт і можуть викликати ураження печінки. Утворення токсичного метаболіту в гепатоциті призводитиме до прямого пошкодження клітини з порушенням внутрішньоклітинної функції або спричинятиме непрямую дію через імуноопосередковане ушкодження мембрани. Гепатотоксичність – це ураження печінки, викликане впливом лікарських засобів. Печінкове ушкодження може бути класифіковане на гепатоцелюлярне, холестатичне та змішане, що характеризуються змінами в біохімічних показниках крові, зокрема підвищення активності аланінамінотрансферази та лужної фосфатази вище верхньої межі норми. Гепатотоксичність препарату має різноманітні прояви, практично відтворюючи всі неятрогенні захворювання печінки. У гуманній медицині медикаментозний гепатит є основною причиною печінкової недостатності, зокрема за передозування парацетамолом (близько 50 %). Ідіосинкратичний гепатит, який є непередбачуваним, також має частоту, подібну до частоти вірусного гепатиту. Понад 1200 препаратів зареєстровані як потенційні гепатотоксичні. Оцінка причинно-наслідкового зв'язку ґрунтується на хронологічних і клінічних критеріях і часто є важкою. Фітопрепарати стають все більшою причиною ураження печінки з великим клінічним поліморфізмом, як і класичні ліки. Відомо близько 50 рослин, які є гепатотоксичними. Хімічні продукти також викликають різні ураження печінки через різні шляхи експозиції: вдихання летких продуктів, проковтування забруднюючих продуктів, черезшкірне забруднення. Їхню роль особливо важко оцінити, оскільки вплив часто невідомий, періодичний або випадковий. Реакція печінки може виникнути через тривалий час після впливу, що ще більше ускладнює ідентифікацію. Можуть бути задіяні кілька десятків хімікатів. Отже, токсичні захворювання печінки часто розпізнають пізно, оскільки враховують гепатотоксичну дію як мінімальну або взагалі відсутню. Гепатотоксичність зникає на ранній стадії після припинення впливу токсиканта. Однак тяжка інтоксикація може призвести до некрозу печінки та загибелі організму без відповідного лікування.

Ключові слова: печінка, інтоксикація, лікарські засоби, захворювання, метаболізм, гепатоцити.

Вступ. Актуальність теми. На сьогоднішній день проблема гепатотоксичності лікарських засобів (ЛЗ) є доволі актуальною і вимагає уваги для запобігання виникненню потенційно небезпечних ускладнень. Частота гепатотоксичних реакцій зростає і є причиною гострого гепатиту й навіть летальності. Гепатотоксичність – це пошкодження печінки, що виникає внаслідок впливу чужорідних речовин (ксенобіотиків), до яких відносяться рецептурні і безрецептурні ЛЗ, зокрема рослинні препарати та інші органічні і неорганічні речовини. За гепатотоксичності спостерігаються морфологічні та функціональні зміни в паренхімі печінки внаслідок перенавантаження ліками або

ксенобіотиками. Гепатотоксини або гепатотоксиканти – це екзогенні сполуки, які викликають ураження печінки за передозування ЛЗ, дії промислових та природних хімічних речовин, зокрема мікроцистинів, мікотоксинів, лікарських трав та дієтичних добавок. Деякі препарати можуть спричинити ураження печінки, введені навіть у межах терапевтичного діапазону (Stickel et al., 2005; Nathwani & Kaplowitz, 2006; Singh et al., 2011; Музика & Лісова, 2014; Гудима, 2015; Харів et al., 2016; Корнієнко, 2020; Новікова, 2022).

За даними Нестерчук Л. І. зі співав. (2022), більшість ЛЗ має однаковий вплив на людей та тварин, але у зв'язку з тим, що види тварин мають анатомо-фізіологічні особливості, тому відрізнятиметься й реакція на лікарські речовини. У певних випадках ветеринарної практики лікар змушений використовувати фармацевтичні препарати з гуманної медицини, оскільки аналогів у ветеринарній не існує. Але фахівець при призначенні таких повинен розраховувати дозування та оцінювати усі можливі наслідки. Основні вимоги до фармако-токсикологічного аналізу ветеринарних ЛЗ викладені у монографії за редакцією Коцюмбаса І.Я. (2005), а медичних ЛЗ – нормуються методичними рекомендаціями Стефанова О.В. зі співав. (2001). Обидві настанови з доклінічних досліджень ЛЗ визначають основні біохімічні маркери гепатотоксичності, методику їх визначення й критерії оцінки результатів.

Мета роботи. Проаналізувати гепатотоксичність ЛЗ за даними гуманної та ветеринарної медицини, узагальнити отримані результати.

Результати досліджень та їх обговорення. Медикаментозні ураження печінки (гепатотоксичні реакції) є серйозною проблемою, які можуть виникати через застосування більше ніж 1000 медикаментів, біологічно активних добавок та фітопрепаратів. За медичними епідеміологічними даними, частота медикаментозних уражень печінки людини становить у середньому 5-7 % серед захворювань печінки (Недашківський та ін., 2018).

Печінка відіграє центральну роль у біотрансформації та утилізації ксенобіотиків. Її кровообіг тісно пов'язаний з тонким кишечником та системним кровообігом, що дозволяє максимально трансформувати поживні речовини та мінімізувати вплив на організм токсинів і сторонніх хімікатів. Печінка може зазнавати впливу великих концентрацій екзогенних речовин та їх метаболітів, більшість яких є ліпофільними, що дозволяє їм проникати через мембрани клітин кишечника. В подальшому завдяки біохімічним процесам в гепатоцитах метаболіти стають більш гідрофільними, утворюючи водорозчинні продукти, які експортуються в плазму або жовч транспортними білками, розташованими на мембранах гепатоцитів і згодом виводяться нирками або шлунково-кишковим трактом (ШКТ) (Singh et al., 2011).

Як зазначає Jaeschke et al. (2002), печінкові непаренхіматозні клітини (Купфера), синусоїдні ендотеліальні та зірчасті клітини (жирозберігаючі або Іто), а також новоутворені лейкоцити (моноцити та нейтрофіли) приймають участь у патогенезі печінкової токсичності. Клітини Купфера та нейтрофіли є джерелом прозапальних цитокінів і хемокінів, а також активних форм Оксигену та Нітрогену. Це при пошкодженні, спричиненому токсикантами та ішемією/реперфузією, сприяє в подальшому розвитку окиснювального стресу. Зокрема, активовані зірчасті клітини синтезують колаген, що призводить до фіброзу та цирозу печінки.

Гепатотоксичний ефект хімічних агентів може залучати різні механізми цитолетальності. Ці механізми можуть мати прямий вплив на органели, такі як мітохондрії, або ендоплазматичний ретикулум, цитоскелет, мікротрубочки та ядро, або непрямий вплив на клітинні органели шляхом активації та інгібування сигнальних кіназ, факторів транскрипції та профілів генної експресії, наслідком чого є внутрішньоклітинний стрес, який може призвести до загибелі клітин (їх зморщування, розкладання ядер (апоптоз) або набряк і лізис (некроз)) (Singh et al., 2011).

Нормальний гепатоцит, показаний у центрі рисунку 1, може бути пошкоджений принаймні шістьма способами, позначеними буквами від А до F.

Порушення гомеостазу внутрішньоклітинного Кальцію спричинює розкладання фібрил актину на поверхні гепатоцита, що призводить до утворення пухирців на клітинній мембрані, розриву і лізису клітини (А). За холестатичних захворювань руйнування актинових ниток може відбуватися поруч із каналцем – спеціалізованою частиною клітини, відповідальною за виділення жовчі. Втрата ворсинчастих відростків і переривання транспортних насосів перешкоджають виведенню білірубину та інших органічних сполук (В). Багато гепатоцелюлярних реакцій включають систему цитохрому Р-450, яка містить гем; генерує високоенергетичні реакції, що призводять до ковалентного зв'язування препарату з ферментом, утворюючи, таким чином, нові, нефункціональні аддукти (С). Ці ферментно-лікарські аддукти мігрують на клітинну поверхню у везикулах, щоб служити цільовими імуногенами для цитолітичної атаки Т-клітинами, стимулюючи імунну відповідь та вироблення цитокінів (D). Активація апоптичних шляхів фактором некрозу пухлин може ініціювати каскад міжклітинних каспаз, що призводить до запрограмованої загибелі клітини з втратою ядерного хроматину (E). Деякі ЛЗ пригнічують функцію мітохондрій шляхом подвійного впливу як на β -окислення (впливаючи на виробництво енергії шляхом інгібування синтезу НАДН та ФАДН, що призводить до зниження синтезу АТФ), так і на ферменти дихального ланцюга. Вільні жирні кислоти не метаболізуються, а відсутність аеробного дихання призводить до накопичення лактату та активних форм Оксигену. Присутність останніх може ще більше порушити мітохондріальну ДНК (F) (Lee, 1995).

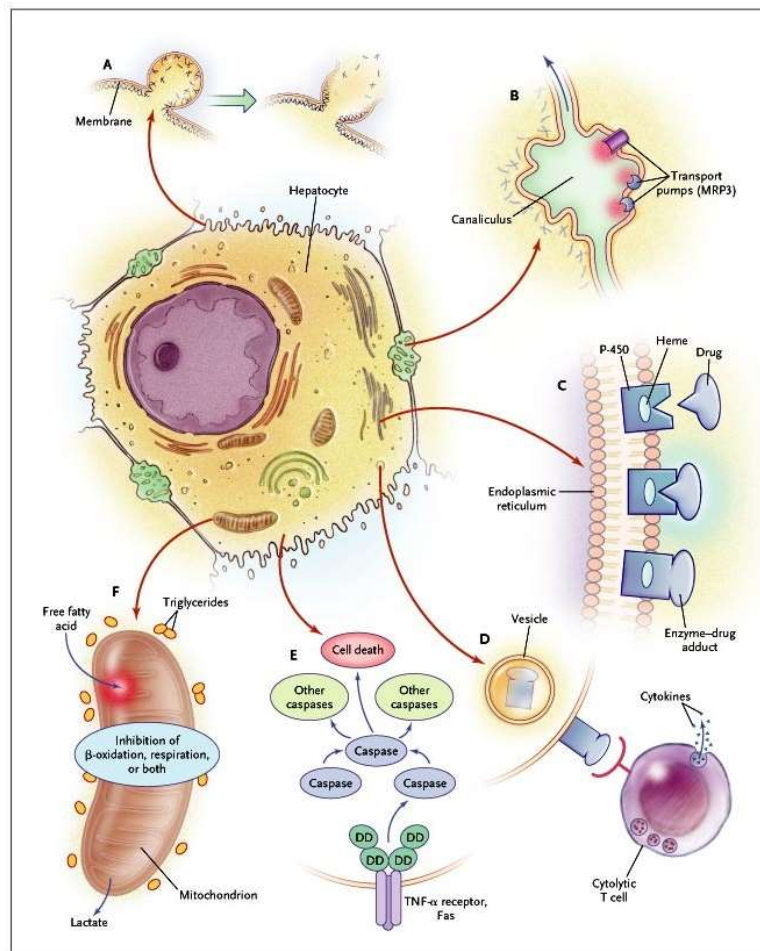


Рисунок 1. Шість механізмів ураження печінки (Lee, 1995).

Гепатотоксиканти можуть безпосередньо атакувати певні критичні клітинні мішені, наприклад плазматичну мембрану, мітохондрії, ендоплазматичну сітку, ядро і лізосоми з подальшим порушенням їх діяльності. Різні хімікати та йони металів зв'язуються з

мембранами мітохондрій і ензимами, порушуючи метаболічну енергію і клітинне дихання. Багато гепатотоксикантів діють як прямі інгібітори та роз'єднувачі мітохондріального транспорту електронів. Ковалентне зв'язування препарату з внутрішньоклітинними білками викликає зниження рівня АТФ, руйнування актину та розриву мембрани. Грибний токсин – фалоїдин, також викликає збільшення проникності плазматичної мембрани шляхом зв'язування з актином і руйнуванням цитоскелету клітини. Токсиканти, такі як хлорпромазин, фенотіазини, солі еритроміцину і хенодезоксихолат, мають прямий вплив на плазматичну мембрану гепатоцитів. ЛЗ, такі як хлорпромазин, фенотіазини, солі еритроміцину і хенодезоксихолат, мають прямий токсичний вплив на плазматичну мембрану гепатоцитів *NAPQI* (також відомий як *NAPBQI* або *N*-ацетил-*p*-бензохінонімін) є токсичним побічним продуктом, що утворюється при метаболізмі парацетамолу, та утворює ковалентний аддукт з мітохондріальними білками, які мають тіолові групи, з білками плазматичної мембрани та приймають участь у гомеостазі Кальцію. Щодо утворення реактивних метаболітів, то багато ксенобіотиків або хімічних сполук, яким притаманна гепатотоксична дія, наприклад чотирихлористий вуглець, амодіахін, ацетамінофен, галотан, ізоніазид, алліловий спирт і бромбензол метаболічно активується до хімічно реактивних токсичних метаболітів, які можуть ковалентно зв'язуватися з важливими клітинними макромолекулами, таким чином, інактивуючи критичні клітинні функції. Глутатіон забезпечує ефективний шлях детоксикації для більшості електрофільних реактивних метаболітів (Singh et al., 2011; Гордієнко & Запорожець, 2017).

Однак багато алкілюючих агентів, окиснювальний стрес і надлишок субстратів для кон'югації можуть призвести до виснаження глутатіону, таким чином, перетворюючи клітини на більш сприйнятливі до токсичної дії хімічних речовин. Реактивні метаболіти також можуть змінювати білки печінки, що призводитиме до імунної відповіді та імуноопосередкованого ушкодження. Гепатотоксичність призводить до загибелі клітин через окиснювальний стрес, спричинений зміною внутрішньоклітинного співвідношення «прооксидант-антиоксидант» на користь прооксидантів. Перекісні радикали ліпідів призводять до збільшення проникності клітинних мембран, зниження їх прозорості, інактивзації мембранних білків і втрати полярності мітохондрій мембрани. Йони металів, наприклад Ферум та Купрум, приймають участь в окисно-відновних процесах, колообізі окиснених і відновлених форм токсикантів до утворення реактивних вільних радикалів Оксигену, тощо (Singh et al., 2011).

До факторів ризику розвитку гепатотоксичних реакцій відносяться вік, стать пацієнта, наявність вагітності, поліморбідності, хронічних захворювань печінки, властивості лікарських препаратів і генетичні особливості (Singh et al., 2011; Pandit et al., 2012).

Гепатотоксичність може мати різні типи, зокрема гепатоцелюлярний, холестатичний та змішаний. Деякі специфічні фенотипи включають реакцію на медикаменти з еозинофілією та системними симптомами, аутоімунний гепатит, холестатичні ураження печінки, гостра жирова дистрофія печінки, стеатоз та стеатогепатит, вузлова регенеративна гіперплазія, пухлини печінки та інші. Основні закономірності ураження печінки за гепатотоксичності можуть включати зональний некроз, гепатит, холестаз, стеатоз, гранульому, судинні ураження, новоутворення та венооклюзійні захворювання (табл. 1) (Singh et al., 2011; Гордієнко & Запорожець, 2017; Губергріц et al., 2020).

Таблиця 1.

Гепатотоксичність деяких ЛЗ та рослин (Singh et al., 2011)

Патології печінки	Гепатотоксиканти
Зональний некроз	Може бути викликаний такими екзогенними речовинами, як парацетамол і чотирихлористий вуглець. Аматоксини викликають некроз печінки як наслідок припинення синтезу білка за рахунок

	пригнічення синтезу РНК. Рослини <i>Atractylis gummifera</i> , <i>Callilepis laureola</i> , <i>Larreatridentata</i> і <i>Teucrium polium</i> також викликають некроз. Пошкодження значною мірою відбувається у певній зоні печінкової часточки, що може проявлятися підвищенням активності аланінамінотрансферази (АлАТ) та важкими порушеннями функції печінки, зокрема гострою печінковою недостатністю.
Гепатит (гострий та хронічний)	Цей тип ураження печінки показує гепатоцелюлярний некроз, пов'язаний із запальною реакцією. Поділяють на три категорії: вірусний, вогнищевий та хронічний. За першого типу гістологічні ознаки схожі на гострий вірусний гепатит, і це може бути викликано галотаном, ізоніазидом, ацетамінофеном, бромфенаком, невірапіном, ритонавіром, троглітазоном і фенітоїном. Є повідомлення про гострий гепатит, спричинений <i>Chelidonium majus</i> . Вогнищевий гепатит супроводжується розсіяними осередками некрозу (лімфоцитарна інфільтрація може бути викликана аспірином). Хронічний гепатит подібний до аутоімунного гепатиту; клінічно, серологічно та гістологічно може бути спричинений метилдопом, диклофенаком, дантроленом, міноцикліном і нітрофурантоїном. Серед трав'яних засобів, <i>Larreatridentata</i> і <i>Lycopodium serratum</i> призводять до хронічного гепатиту. Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази вірамун (невірапін) також пов'язані з гепатитом і некрозом печінки.
Холестаза	Цей тип ураження печінки призводить до порушення відтоку жовчі, свербіж і жовтяниці. Є дані, що ангіотензинперетворюючі інгібітори ферменту (АПФ), амоксицилін, хлорпромазин, еритроміцин і суліндак пов'язані з етіологією холестази, який може бути запальний, м'який або протоковий. Перший може індукуватися алопуринолом, ко-амоксиклавом або карбамазепіном. М'який холестаза без будь-якого паренхіматозного запалення може бути спричинений анаболічними стероїдами і андрогенами, тоді як протоковий холестаза демонструє прогресуюче руйнування дрібних жовчних протоків і може бути викликаний хлорпромазином і луклоксациліном.
Стеатоз	Цей тип ураження печінки може проявлятися у вигляді накопичення триацилгліцеролів (ТАГ), що призводить до дрібно- (мікро-) або великокраплинної (макроезичулярної) жирової інфільтрації печінки. Аспірин, кетопрофен, тетрациклін, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, вальпроєва кислота і <i>Scutellaria sp.</i> можуть призвести до мікроезичулярного стеатозу. Застосування ацетамінофену та метотрексату може призвести до макроезичулярного стеатозу. Амідарон, хлорфенірамін і повне парентеральне харчування можуть спричинити фосфоліпідоз. Нуклеозидні зворотні інгібітори транскриптази, особливо зерит (ставудин), відекс (діданозин), ретровір (зідовудин) пов'язані з лактоацидозом. Тамоксифен також призводить до стеатогепатиту.
Гранульома	Печінкові гранульоми розташовуються в пери- або портальній ділянках і виявляють ознаки системного васкуліту та гіперчутливості. Такі препарати, як алопуринол, сульфаніламід, піразинамід, фенітоїн, ізоніазид, пеніцилін і хінідин можуть спричинити подібні зміни.
Судинні ураження	Викликаються пошкодженням ендотелію судин і можуть бути спричинені хіміотерапевтичними засобами, кущовим чаєм (<i>Crotalaria spp.</i>) та анаболічними стероїдами.

Новоутворення	Тривалий вплив деяких ліків і токсинів (вінілхлорид, анаболічні стероїди, Арсен і торотраст) можуть викликати новоутворення, зокрема гепатоцелюлярну карциному, ангіосаркому та аденому печінки.
Венооклюзійне ураження	Закупорення печінкової вени, блокування кровопостачання печінки, нетромботична облітерація малих внутрішньопечінкових вен субендотеліальним фібрином пов'язані із застоєм і потенційно летальним некрозом центрілобулярних гепатоцитів. Піролізидинові алкалоїди спричиняють тяжкі розлади печінки. Бусульфамід і циклофосфамід також викликають венооклюзійне захворювання.

Гепатотоксичність можна розділити на три основні групи (залежно від механізму ураження): гепатоцелюлярну, холестатичну та змішану (табл. 2). За гепатоцелюлярного або цитолітичного ураження відмічається початкове підвищення активності амінотрансфераз в сироватці крові, як правило, з передуючим підвищенням рівня загального білірубину та помірним підвищенням активності лужної фосфатази (ЛФ). Таке ураження можуть викликати ацетамінофен, алопуринол, аміодарон, диклофенак, ізоніазид, кетоконазол, метотрексат, невірапін, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП), піразинамід, рифампіцин, ретонавір, статини, тетрацикліни, тразодон, троглітазон і вальпроева кислота. Холестатичне ураження характеризується переважно початковим підвищенням активності ЛФ, яке є відносно більш помітним, ніж підвищення активності сироваткових амінотрансфераз. Таке ураження пов'язане з амоксициліном-клавулановою кислотою, анаболічними стероїдами, хлорпромазином, еритроміцином, естрогенами, фенотіазинами або трициклінами. Зазвичай змішаний тип пошкодження, що включає обидва механізми, відбувається за дії азатіоприну, каптоприлу, кліндаміцину, ібупрофену, нітрофурантоїну, фенобарбіталу, фенітоїну, сульфаніламідів та верапамілу (Brown & Desmond, 2002; Singh et al., 2011; Gulati et al., 2018; Скрипник, 2019).

Таблиця 2.

Класифікація ушкоджень печінки, викликаних ЛЗ (Chang & Schiano, 2007).

Характер ушкодження печінки	Асоційовані лікарські засоби
Гострий	
Гепатоцелюлярний (АЛАТ > 3 верхньої межі норми)	акарбоза, ацетамінофен, алопуринол, бупропріон, бромфенак, диклофенак, флуоксетин, ізоніазид, кетоконазол, лізиноприл, лозартан, нефазодон, невірапін, пароксетин, піразинамід, рифампін, рисперидон, ритонавір, сертралін, статини, тетрациклін, тразодон, троглітазон, тровафлоксацин, вальпроева кислота
Холестатичний (ЛФ > 2 верхньої межі норми, АЛАТ/ЛФ < 2)	амоксицилін/клавуланат, анаболічні стероїди, азатіоприн, хлорпромазин, клопідогрель, цитарабін, еритроміцин, естроген, фозиноприл, ірбесартан, фенотіазини, суліндак, тербінафін, трицикліни
Змішаний (підвищені ЛФ та АЛАТ)	амітриптилін, азатіоприн, каптоприл, карбамазепін, кліндаміцин, ципрогепатадин, еналаприл, флутамід, ібупрофен, нітрофурантоїн, фенобарбітал, фенітоїн, сульфаніламід, тразодон, триметоприм/сульфаметоксазол, верапаміл
Хронічний	
Стеатогепатит	аміодарон, тамоксифен
Дрібновузликаний стеатоз	НПЗП, вальпроева кислота, тетрациклін
Гранульоматозний гепатит	дилтіазем, сульфаніламідні препарати, хінідин

Синдром синусоїдальної обструкції	бусульфан, циклофосфамід
Фіброз	метотрексат
Аутоімунний гепатит	Нітрофурантоїн, Міноциклін

Найчастіше медикаментозне ураження печінки може бути викликане такими групами ЛЗ:

- протитуберкульозні – основна їх дія полягає у пригніченні життєвого циклу мікобактерій туберкульозу. Індукована протитуберкульозними препаратами гепатотоксичність є серйозною проблемою у гуманній медицині та основною причиною переривання та зміни схеми лікування за туберкульозу. Деякі препарати першого ряду (ізоніазид, рифампіцин і піразинамід) можуть викликати токсичне ураження печінки, особливо ізоніазид. Комбіноване застосування рифампіцину та ізоніазиду має підвищений ризик гепатотоксичності. Результати досліджень показали, що ці препарати можуть викликати від легкого до важкого ураження печінки. Печінка, як основний орган детоксикації, зазнає великого навантаження, зокрема через гіпоксію, інтоксикацію, супутні ураження печінки та власне туберкульоз. Так, за даними гуманної медицини, під час застосування ізоніазиду необхідний контроль активності печінкових трансаміназ – 2 рази протягом першого місяця, потім – щомісяця. При лікуванні рифампіцином можливий розвиток дисфункції печінки, підвищення активності печінкових трансаміназ, білірубину в крові, рідко розвиток медикаментозного гепатиту. Щодо піразинаміду, то до та під час його застосування необхідно слідкувати за функцією печінки, проводячи кожні 2–4 тижні біохімічні дослідження (тимолова проба, рівень білірубину, активності аланін- (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) у сироватці крові та ін.). При виявленні змін функції печінки препарат відмінюють. Для зменшення токсичної дії піразинаміду рекомендується призначення метіоніну, ліпокаїну, глюкози, вітаміну *B*₁₂. У медичній літературі є дані про затримку в організмі під впливом піразинаміду сечової кислоти та появи в суглобах болу подагричного характеру. Тому доцільним вважається додаткове визначення вмісту сечової кислоти в крові. Безсимптомні підвищення активності трансаміназ є поширеними, але гепатотоксичність може бути фатальною, якщо вчасно це не встановити і не перервати терапію. Є повідомлення про холестатичну жовтяницю печінки, спричинену етамбутолом, за неясних обставин. Ризик гепатотоксичності у людини за застосування протитуберкульозних препаратів зростає із віком, наявністю хронічних захворювань печінки, хронічної вірусної інфекції, одночасного введення гепатотоксичних наркотичних засобів, неправильного вживання ліків і поганого стану харчування. Гепатотоксичність, спричинена протитуберкульозними препаратами, визначається у підвищенні активності АлАТ або АсАТ у сироватці крові, що перевищує верхню межу норми у три або п'ять разів, з симптомами гепатиту та/або жовтяниці або без них відповідно. Гепатотоксичність, спричинена ізоніазидом, вважається ідіосинкратичною, тобто скоріше реактивними є токсичні метаболіти (гідразин, моноацетилгідразин), ніж вихідний препарат. Жодна тваринна модель не змогла відтворити за характеристиками індуковану ізоніазидом гепатотоксичність у людей. Набагато швидше початок токсичності спостерігався у кроликів, які отримували ізоніазид. У деяких тварин відбулось збільшення активності трансаміназ, яка досягла максимуму через 36 годин, а також локальний некроз печінки (Yew & Leung, 2006; Singh et al., 2011);

- антибактеріальні – наприклад, флуклоксацилін, еритроміцин, амоксицилін, амоксицилін/клавуланова кислота і ко-тримоксазол. Механізми розвитку медикаментозного ураження печінки різноманітні – від прямого токсичного впливу до ідіосинкратичних реакцій, які залежать від індивідуальних особливостей організму пацієнта (Leitner et al., 2010). У людини враховують, що деякі фактори ризику, наприклад вік, стать, поліморбідність, хронічні захворювання печінки, можуть збільшувати

ймовірність розвитку медикаментозного ураження печінки при використанні антибактеріальних препаратів (Reddy & Schiff, 1995). Еритроміцин з обережністю призначають хворим з печінковою недостатністю, при цьому показаний контроль активності трансаміназ і білірубину в крові. Тяжким ускладненням лікування даним препаратом є гепатит з холестазом. Амоксицилін добре проникає у тканини та рідини організму, включаючи мокротиння та жовч. За його застосування в комбінації з метронідазолом, особливо тривалого та у великих дозах, можливий розвиток гепатиту. При лікуванні амоксицилін/клавулановою кислотою потрібна обережність в дозуванні та постійний моніторинг функції печінки з регулярними інтервалами, оскільки можливі гепатобіліарні реакції. В хворих, яким застосовуються β -лактамі антибіотики, може спостерігатися помірне підвищення активності АсАТ та/або АлАТ, рідше розвиваються гепатити та холестатична жовтяниця. Ці явища також можуть виникати при застосуванні інших пеніцилінів і цефалоспоринів. В поодиноких випадках застосування ко-тримоксазолу може стати причиною прогресуючого некрозу печінки. Анілінові антибіотики (сульфаніламід) – ароматичні аміни, пов'язані з широким спектром побічних реакцій, зокрема гепатотоксичністю. Вища частота гепатотоксичності у собак і людей спостерігалася через посилення процесів окиснення. Великі породи собак, наприклад добермани, були в групі більшого ризику, ніж маленькі (Singh et al., 2011). За даними Moulin et al. (2008), тільки у Франції річна вага протимікробних препаратів, які продаються у ветеринарії, становила ~1300 тон. При цьому понад 80 % проданих протимікробних препаратів становили чотири класи – тетрацикліни, сульфаніламід/триметоприм, β -лактами та аміноглікозиди. Лише тільки тетрацикліни склали близько половини всіх продажів. Протимікробні препарати, що належать до нових класів, мали відносно невеликі кількості (цефалоспорини – 0,64 %, фторхінолони – 0,33%), але пізніше їх продажі зросли на 38,4 % та на 31,6 % відповідно. Brown S. J. & Desmond P. V. (2002) та Polson J. E. (2007) зазначають, що антимікробні засоби є поширеною та важливою причиною гепатотоксичності. Як клас, протимікробні препарати містять багато різноманітних структур, що призводять до широкого клінічного спектру гепатотоксичності. Незначне ураження печінки, що проявляється лише підвищенням активності печінкових ензимів, є достатньо поширеним явищем. Клінічно значуще ураження є незвичайним явищем, яке може мати майже будь-яку форму. Більшість випадків інтоксикації печінки зникає після відміни препарату. Однак інколи ураження печінки проявляється як блискавичний стан, що загрожує життю, або може перерости в хронічне захворювання. Moseley R. H. (2013), Thiim M. & Friedman L. S. (2003) оцінювали гепатотоксичність антибактеріальних та антимікотичних препаратів залежно від поєданого їх використання, тяжкості основної інфекції. Вказується, що антибіотики є найпоширенішими агентами, що викликають медикаментозне ураження печінки. Існують добре описані реакції печінки на антибактеріальні та антимікотичні засоби, більшість з яких є ідіосинкратичними. Швидке розпізнавання ураження печінки, спричиненого використанням антибіотиків, має вирішальне значення, оскільки одужання після припинення прийому ЛЗ є нормою. Однак помітними винятками є синдром зникнення жовчних проток, пов'язаний із застосуванням амоксициліну та клавуланової кислоти, важкий гострий гепатит від застосування тровафлоксацину, аутоімунний гепатит, пов'язаний із застосуванням міноцикліну, і хронічне захворювання печінки внаслідок тривалого застосування нітрофурантоїну. Найбільший сегмент ринку біотехнологічних препаратів у світі займають антибіотики для людини і тварин. Як вказує Годосійчук Т. С. et al. (2011), у 2009 році продажі антибіотиків у світі становили 42 млрд. доларів США, що складало 46 % від ринку протиінфекційних агентів, зокрема противірусних ЛЗ і вакцин, а також 5 % глобального фармацевтичного ринку. Протягом п'яти років ринок антибіотиків зростав у середньому на 4 %, порівняно з ринком противірусних препаратів і вакцин – на 16,7 і 16,4 % відповідно. Найбільша частка ринку антибіотиків (28 %) припадала на цефалоспорини, значною мірою завдяки широкому використанню найновішого покоління ліків цього класу – цефкапену (фломоксу, *Shionogi*),

цефтриаксону (роцефіну, *Roche*) і цефуроксиму (зіннату, *GlaxoSmithKline*). На другому місці за об'ємом продажів (19 %) був ринок пеніцилінів широкого спектра дії, а на третьому – фторхінолонів (17 %). Однак ринок макролідів скоротився на 5 %;

- анальгетики – за висновками вчених наркотичні (морфін, кодеїн, фентаніл та інші) та ненаркотичні анальгетики (аспірин, анальгін, парацетамол, кеторолак тощо) мають свої особливості і побічні ефекти. Морфіну гідрохлорид виводиться у вигляді метаболітів переважно нирками – 90 %, решта – із жовчю. За порушення функції печінки і нирок можливе збільшення періоду напіввиведення. Кодеїн та його солі швидко всмоктуються з травного тракту. Пацієнтам із порушенням функції печінки та/або нирок застосовують нижчі дози препарату. Фентаніл виявляє виразну анальгетичну дію, метаболізується переважно в печінці, його можлива побічна дія – печінкова коліка. Аспірин (ацетилсаліцилова кислота) зазнає метаболізму в печінці та виводиться з організму переважно нирками. Рідко побічна дія може проявлятися транзитornoю печінковою недостатністю із підвищенням активності печінкових трансаміназ. За тривалого застосування анальгін необхідно контролювати картину периферійної крові, функцію нирок та печінки; його токсичність підвищується при взаємодії з трициклічними антидепресантами, алопуринолом, тощо. До 80 % прийнятої дози парацетамолу метаболізується в печінці шляхом кон'югації з глюкуроновою кислотою і сульфатуванням, лише 3 % виділяється із сечею в незміненому вигляді, тому за його застосування необхідний контроль за картиною периферійної крові і функціональним станом печінки. Протипоказанням до застосування кеторолаку є печінкова недостатність. Загалом, важливо враховувати, що навіть у терапевтичних дозах деякі анальгетики можуть мати токсичний вплив на печінку. Слід уникати монотерапії, перевищення рекомендованої тривалості прийому. За деякими літературними даними, анілінові анальгетики (ацетамінофен) або парацетамол зазвичай добре переносяться в призначених дозах, але передозування є найпоширенішою причиною лікарсько-індукованої гепатотоксичності в усьому світі. Пошкодження печінки викликано не самим препаратом, а токсичним метаболітом – *N*-ацетил-*p*-бензохіноніміном (*NABQI*), який виробляється ферментами цитохрому в печінці, що є високоактивним і виснажує глутатіон (Singh et al., 2011; Vikulina et al., 2024). В нормальних умовах цей метаболіт детоксикується шляхом кон'югації з глутатіоном. Однак при передозуванні утворюється велика кількість токсичного метаболіту, який пригнічує процес детоксикації та призводить до загибелі клітин печінки та гепатоцелюлярного некрозу. Введення ацетилцистеїну – прекурсора глутатіону, може обмежити тяжкість ураження печінки шляхом захоплення токсичного метаболіту. Водно-спиртовий екстракт *Aerva lanata*, як повідомляється, має гепатопротекторну дію проти парацетамолу (Singh et al., 2011);

- гормональні – чинять різний вплив на печінку залежно від типу препарату та його складу. Наприклад, глюкокортикоїди, які часто використовуються у лікуванні різних захворювань, можуть впливати на печінку. Зокрема, вони можуть збільшувати ризик розвитку інфекцій, сприяти розвитку гастриту та виразок травного тракту. Глюкокортикоїди сприяють накопиченню глікогену в печінці. Збільшення печінки є рідкісним побічним ефектом тривалого прийому стероїдів у дітей. Стеатоз може спостерігатися як у дорослих, так і у дітей за їх тривалого застосування. Анаболічні стероїди є причиною серйозної гепатотоксичності. У дослідженнях Harkin K. R. (2000) протягом 7-10 днів після початку введення станозололу у більшості здорових та кішок з нирковою недостатністю виявили помітну гіпофагію і гіподинамію. Активність АЛАТ у сироватці крові 14 із 18 кішок була значно підвищеною після введення станозололу, але лише у 3 тварин активність ЛФ була незначно підвищеною. Чотири коти з активністю АЛАТ у сироватці крові > 1000 Од/л через 2 тижні введення станозололу мали коагулопатії; введення вітаміну *K* вирішило коагулопатію у 3 з 4 тварин протягом 48 годин. Усі 18 кішок вижили. При цьому в усіх кішок, досліджених більше ніж через 4 тижні після припинення прийому станозололу, активність печінкових ферментів була у межах норми. У 2 з 3 кішок

із гінгівітом через 2–3 місяці після початку лікування станозололом з'явилися ознаки тяжкої печінкової недостатності з розвитком коагулопатії. Гістологічна оцінка зразків біопсії печінки 5 кішок виявила дифузний ліпідоз печінки та холестаза без ознак гепатоцелюлярного некрозу;

- цитостатичні також можуть спричиняти медикаментозне ураження печінки. Гепатотоксичність ацетамінофену є однією з найпоширеніших причин гострої печінкової недостатності. Амідарон може бути причиною прямої гепатотоксичної дії на печінку. Інші цитостатичні препарати, зокрема азатіоприн, бусульфан, блеоміцин, циклофосфамід, хлорамбуцил, цитарабін, кармустин можуть призвести до розвитку гепатоцелюлярної аденоми або карциноми. За хіміотерапії використовуються токсичні хімічні речовини або подібні інгібітори тирозинкінази, алкілюючі агенти, антиметаболіти, протипухлинні антибіотики, платини, модифікатори біологічної реакції та андрогени, що знищують ракові клітини. Але під час лікування, якщо токсини накопичуються в організмі швидше, ніж печінка може їх обробити, може виникнути гепатотоксичність. Хіміотерапевтичні засоби окремо або в комбінації можуть викликати реакції гіперчутливості або пряму печінкову токсичність (King & Perry, 2001; Floyd et al., 2006; Singh et al., 2011). Існують дослідження Kristal O. (2004) собак із пухлинами, які отримували 1-(2-хлоретил)-3-циклогексил-1-нітрососечовину (ХЦНС) в середній та загальній кумулятивній дозі, після чого у 6,1 % виникла печінкова інтоксикація, середня тривалість до її виявлення від останньої дози ХЦНС становила 11 тижнів (діапазон 2–49 тижнів). Поширеними біохімічними порушеннями були аномально висока активність печінкових ферментів у сироватці крові та гіпоальбумінемія. Концентрація жовчних кислот (ЖК) у сироватці крові була також аномально високою. Шість собак із печінковою інтоксикацією, пов'язаною з ХЦНС, мали асцит, а 3 собаки мали одночасно й плевральний випіт. Хоча клінічні ознаки зникли у 3 собак, біохімічні зміни та гістопатологічні ураження зберігалися від 4 до 38 місяців з моменту діагностики захворювання печінки. Отримані дослідниками дані є свідченням того, що ХЦНС може викликати відстрочену, пов'язану з кумулятивною дозою хронічну гепатотоксичність, яка є незворотною та може бути летальною;

- гіпотензивні мають певний вплив на функцію печінки через їх метаболізм та взаємодію з іншими ЛЗ. За призначення гіпотензивних препаратів поряд із печінковими захворюваннями, важливо враховувати можливість погіршення функції печінки. Отже потрібен контроль за показниками функції печінки для запобігання можливих ускладнень;

- антиаритмічні – деякі з цих препаратів можуть мати вплив на функцію печінки через їх метаболізм та потенційну гепатотоксичність, особливо за тривалого застосування або за наявності печінкових захворювань;

- пероральні антикоагулянти, такі як варфарин, ксимелагатран, еноксапарин, аценокумарин, фенпрокумон і гепарин, використовується для профілактики інсульту та венозної тромбоемболії в медицині. Існують дані, що гепатотоксичність, спричинена антикоагулянтами, пов'язана з безсимптомним підвищенням сироваткових трансаміназ внаслідок печінкової недостатності. Підвищення активності ЛФ повідомлялося при застосуванні дабігатрану, ксимелагатрану та варфарину, а жовтяниця – лише при застосуванні ксимелагатрану та варфарину. Гепатотоксичність гепарину включає пряму токсичну дію на мембрани гепатоцитів та імуноопосередковану реакцію гіперчутливості. Фенпрокумон викликав пряме пошкодження гепатоцитів реактивними метаболітами з посиленням антигенності та подальшою імуноалергічною реакцією. Це спричиняло зниження рівня АТФ, втрату йонних градієнтів, набухання і розрив клітин (Singh et al., 2011);

- деякі з протисудомних засобів можуть викликати гепатотоксичність, але хлоралгідрат, клоназепам, діазепам, примідон і сультім не вважаються такими, що індукують серйозне захворювання печінки. Вальпроат натрію є ефективним протисудомним засобом з меншим ризиком гепатотоксичності, але він викликає виснаження коензиму А, впливає на внутрішньомітохондріальний пул цього кофактора і,

таким чином, порушує мітохондріальні ензими, що приймають участь в β -окисленні жирних кислот. У пацієнтів, які приймають фенітоїн, часто спостерігається підвищення активності трансаміназ до трьох разів вище верхньої межі норми, але біопсією печінки не виявляють суттєвої патології. Як відомо, фенобарбітал рідко викликає пошкодження печінки, зокрема гепатоцелюлярне та холестатичне її ураження, а також реакції гіперчутливості (Singh et al., 2011). За даними Dayrell-Hart В. (1991) серед 18 собак, які мали захворювання печінки та протягом 5-82 місяців отримували фенобарбітал в якості протисудомного засобу, серед клінічних ознак гепатотоксичності в усіх собак були седація та атаксія, 5 собак мали анорексію, 2 – коагулопатію, 3 були іктеричними і 5 з асцитом. Біохімічний аналіз сироватки крові виявив у 12 собак гіпоальбумінемію $\leq 2,2$ г/дл, у 18 собак активність ЛФ в сироватці крові була ≥ 169 Од/л, у 15 собак активність АлАТ в сироватці крові складала ≥ 57 Од/л і у 7 собак концентрація загального білірубину становила ≥ 1 мг/дл (за відсутності ліпемії). Концентрації ЖК у сироватці крові до годівлі були високими у 8 із 10 собак, а через 2 години після годівлі були високими у 9 із 10 собак. У 2 із 4 дослідних собак концентрація амоніаку в плазмі у стані спокою була > 200 мг/дл. Тест на толерантність до амоніаку був проведений на 2 інших собаках; обидві мали концентрацію амоніаку ≥ 200 мг/дл у плазмі через 30 хвилин після прийому перорально 100 мг хлориду амонію/кг маси тіла. Біопсією та аутопсією 6 собак виявили хронічний фіброз печінки з вузликовим переродженням (цироз). Одна собака мала гепатоцелюлярну карциному та легкий цироз;

- ураження антигіперліпідемічними препаратами, як правило, має гепатоцелюлярний або змішаний характер, є рідкісними випадки чистого холестатичного гепатиту. Аторвастатин і його гепатотоксичність, пов'язана з ловастатином, має змішану картину уражень печінки, яка зазвичай виникає через кілька місяців від початку прийому ліків. Припускають, що симвастатин є гепатотоксичним. Провастатин може викликати гострий внутрішньопечінковий холестаза. Феноїбрат дуже рідко може спровокувати аутоімунний тип реактивного гепатиту, особливо за прийому в комбінації зі статинами. Езетиміб, який знижує рівень холестеролу шляхом пригнічення його всмоктування у кишечнику, рідко викликає гепатотоксичність у вигляді важкого холестатичного гепатиту і гострого аутоімунного гепатиту (Singh et al., 2011);

- протималарійні препарати, такі як амодіахін, можуть викликати гепатотоксичність у людини шляхом окиснення мікросомами печінки та пероксидазами до реактивного метаболіту – імінохінону. Останній може необоротно зв'язуватися з білками, що призводить до прямої токсичності через порушення функції клітин. У таких пацієнтів виявлено антитіла IgG проти ліків. Амодіахін може викликати реакцію імунітету у щурів аналогічну до людей, але вона не є достатньою для клінічного прояву токсичності (Singh et al., 2011);

- гепатотоксичний вплив нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП), таких як ацетилсаліцилова кислота коливається від безсимптомного підвищення активності сироваткових трансаміназ і ЛФ до гострого цитолітичного, холестатичного або змішаного гепатиту. Корисним є визначення активності цих ензимів для моніторингу стану. У людини у більш тяжких випадках можуть бути супутні ознаки та симптоми анорексії, нудоти, посилення блювання, болі в череві, слабкість і жовтяниця поряд із зростанням рівня білірубину і протромбінового часу (ПТЧ). Мало що відомо про механізм гепатотоксичності, спричиненої НПЗП, але виділяють два основних механізми, які є відповідальними за пошкодження, гіперчутливість і метаболічні відхилення. Реакції гіперчутливості часто мають значний титр антинуклеарного фактора або антитіл до гладкої мускулатури, лімфаденопатію та еозинофілію. Метаболічні відхилення можуть виникнути як генетичний поліморфізм і зміна сприйнятливості до широкого спектру ліків. Аспірин і фенілбутазону притаманна суттєва гепатотоксична дія. Гепатотоксичні властивості ібупрофену, суліндаку, фенілбутазону, піроксикаму, диклофенаку та індометацину пов'язані з ідіосинкратичною реакцією (Singh et al., 2011). За даними Мальцевої А. А. & Духницького В. Б. (2017), НПЗП

мають велике значення в терапії тварин, але важливим є використання виключно ветеринарних препаратів. Більшість препаратів, що відносяться до цієї групи ЛЗ та використовуються у ветеринарній медицині, зокрема аспірин, ібупрофен, парацетамол, диклофенак та інші, можуть бути дуже токсичними для тварин та спричинити негативні побічні реакції, а отже становлять небезпеку для їх життя. Наприклад, для собак вищезазначені препарати протипоказані, оскільки можуть спричинити шлунково-кишкову кровотечу. При цьому для особливо чутливих собак достатньою є всього одна таблетка.

Саме ці групи медикаментів чинять найбільший вплив на виникнення медикаментозного ураження печінки, що може призвести до гострого гепатиту та печінкової недостатності. Дуже важливо це враховувати за призначення лікування та необхідно проводити моніторинг стану печінки у пацієнтів, які їх отримують. У разі підозри на ятрогенне ураження печінки важливо негайно припинити прийом ЛЗ.

Як вказується в роботі Bunch S. E. (1993), на той час було детально описано лише деякі препарати, використання яких спричинило ураження печінки у тварин-компаньйонів (діетилкарбамазин/оксибендазол, фенобарбітал і трирнетопринсульфадіазин). Але вивчення гепатотоксичності ЛЗ у ветеринарній медицині поступово є темою сучасних наукових досліджень.

У клінічному випадку, описаному у роботі Arnold A. зі співав. (2021), у 6-річної кастрованої собаки змішаної породи протягом 6-тижневого періоду діагностували прогресуюче підвищення активності печінкових ферментів. Причиною звернення до ветеринарних лікарів була інтоксикація внаслідок поїдання ізюму, це стало основою для серійного дослідження крові. Під час госпіталізації спочатку був розпочатий курс тразодоном (постійно 5 із 7 днів на тиждень, протягом 6 тижнів). Через постійне підвищення активності печінкових ферментів було проведено комплексне обстеження, яке включало УЗД черевної порожнини, титри лептоспірозу, рівень ЖК та біопсію печінки. Гістопатологічні результати відповідали гострій гепатотоксичності. За відсутності інших токсикантів і в безпосередній близькості від введення препарату припустили, що лікарсько-індукована гепатопатія вторинна тразодону, після припинення введення якого гепатопатія повністю зникла, і пацієнт повністю одужав. У той час, як гостра гепатотоксичність була зареєстрована в медицині після введення тразодону, це був перший зареєстрований випадок підозри на гепатотоксичність у собаки. Як зазначає автор роботи, ветеринарним фахівцям слід знати про рідкісні потенційні побічні ефекти, які можуть спостерігатися у собак після терапії тразодоном. Тому слід проводити відповідний клініко-патологічний моніторинг пацієнтів у разі тривалого застосування тразодону.

За даними Carter J. & Story D. A. (2013), у ветеринарній анестезії використовується багато тих самих препаратів для премедикації, індукції та підтримки анестезії, як й в гуманній. Однак існують видоспецифічні ефекти, зокрема агоністи α -2-адренорецепторів і кетаміну. Найпомітніший контраст між гуманною та ветеринарною анестезією спостерігається в зареєстрованих періопераційних ускладненнях і показниках смертності. Періанестетична смертність спостерігалась до 2 % у собак, кішок і коней і більше 2 % – у морських свинок і птахів, що у 100 разів вище, ніж за анестезії людини.

У щурів оцінювався функціональний стан печінки за субхронічної дії 7-гідроксикумарину (Філінська et al., 2010), який проявляє антидіабетичну дію, поширений у багатьох видах рослин та може утворюватись в організмі людини при метаболізмі кумарину. Дані клініко-біохімічного дослідження свідчили про те, що 7-гідроксикумарин у діапазоні доз 50-500 мг/кг чинить гепатотоксичну та нефротоксичну дію. Гепатотоксична дія проявляється гіпертриацилгліцеролемією та гіпоглікемією. Морфологічні зміни печінки характеризувалися жировою дистрофією гепатоцитів, застійними явищами в кровеносній системі печінці внаслідок звуження синусоїдних капілярів.

Таблиця 3.

Ідіосинкратичні реакції ліків (Lee, 1995)

Тип реакції	Вплив на клітини	Приклади лікарських засобів
Гепатоцелюлярний	прямий ефект або продукція ферментно-лікарського аддукту призводить до дисфункції клітин та їх мембран, цитотоксичній Т-клітинній відповіді	ізоніазид, тразодон, діклофенак, нефазодон, венлафаксин, ловастатин
Холестатичний	ушкодження каналцевої мембрани та транспортерів	хлорпромазин, естроген, еритроміцин та його деривати
Імуноалергічний	ферментно-лікарські аддукти на клітинних мембранах індукують IgE відповідь	галотан, феноїтоїн, сульфаметоксазол
Гранульоматозний	макрофаги, лімфоцити інфільтрують печінкову часточку	ділтіазем, сульфаніламід, гуанідін
Дрібновузликаний жир	ушкоджують мітохондріальне дихання, β -окиснення призводить до лактоацидозу та накопиченню ТАГ	діданозин, тетрациклін, ацетилсаліцилова кислота, вальпроєва кислота
Стеатогепатит	багатофакторний	аміодарон, тамоксифен
Аутоімунний	цитотоксична лімфоцитарна відповідь спрямована на компоненти мембран гепатоцитів	нітрофурантоїн, метілдопа, ловастатин, міноциклін
Фібротичний	активація зірчастих клітин	метотрексат, надлишок вітаміну а
Судинний колапс	спричиняє ішемічне та гіпоксичне ушкодження	нікотинова кислота, метилендіоксиметамфетамін
Онкогенез	провокує утворення пухлин	прогестини, андрогени
Змішаний	цитоплазматичне та каналцеве ушкодження, пряме руйнування жовчних шляхів	амоксилін-клавуланат, карбамазепін, циклоспорін, метімазол, троглітазон

Таблиця 4.

Ефекти підвищених чи кумулятивних доз ЛЗ (Lee, 1995)

ЛЗ	Ефект дозування
Ацетамінофен	підвищена доза: некроз гепатоцитів, апоптоз
Аміодарон	кумулятивна доза: стеатогепатит
Бромфенак	кумулятивна доза: некроз гепатоцитів
Фенциклідин	підвищена доза: ішемічний некроз
Циклофосфамід	підвищена доза: некроз гепатоцитів (тяжкий, з підвищеною активністю амінотрансфераз)
Циклоспорин	підвищена доза: холестатичне ушкодження
Метотрексат	підвищена чи кумулятивна доза: некроз гепатоцитів, фіброгенез
Ніацин	підвищена доза: ішемічний некроз
Прогестини	кумулятивна доза: асоціюється з аденомою печінки

Більшість цих реакцій вважаються ідіосинкратичними, індивідуальна чи загальна доза має певну роль з цими агентами

У літературі є дані щодо вивчення гепатотоксичної дії клозаверму-А як протипаразитарного препарату. За визначенням активності амінотрансфераз та ЛФ було встановлено, що його високі дози за тривалого введення щурам викликали гепатотоксичний ефект, ніж терапевтичні (Тішин et al., 2012).

За даними Морозова М. Г. (2015), з імуносупресивних препаратів до офтальмологічної практики активно впроваджується циклоспорин А, основними лікарськими формами якого в нашій країні є капсули і розчин для перорального застосування (сандіmun, сандоз, неорал, генграф). Однак за системного застосування дані ЛЗ проявляють певну нефро- і гепатотоксичність.

Діагностичні критерії та принципи лікування медикаментозного гепатиту включають:

1. Анамнез лікування: важливо збирати інформацію про вживання ЛЗ, фітопрепаратів або інших можливих етіологічних чинників ураження печінки;
2. Клінічні симптоми: оцінка симптомів гепатиту, зокрема втрата апетиту, ваги, жовтяниця (через гіпербілірубінемію), втома, свербіж шкіри (локальний чи генералізований);
3. Лабораторні дослідження: зміни рівнів сироваткових печінкових тестів (можливість проведення біопсії печінки для оцінки ураження).

Клінічні прояви медикаментозного ураження печінки можуть нагадувати гострий або хронічний гепатит, окрім вищеперерахованих, визначаються болючість у ділянці печінки, ахолія, нудота, блювання, безперервна кровотеча, набряк шкіри, ненормальне та швидке збільшення ваги за короткий період часу, темна сеча та світлий кал (Singh et al., 2011). У деяких випадках можуть спостерігатися системні реакції, наприклад висипання, біль у суглобах, алергічні реакції. Варто враховувати, що гостре ураження печінки може виникати в різні терміни після застосування ЛЗ – в першу добу, через кілька днів або навіть місяців. Рецидивуючий медикаментозний гепатит може бути діагностований у випадках, коли є ознаки ураження печінки, пов'язані з прийомом препарату, який викликав ураження раніше.

Гепатотоксини викликають зміни широкого спектру клінічних і гістопатологічних показників ураження печінки. Діагностичними критеріями медикаментозного ураження печінки є лабораторні (морфологічні та біохімічні (рис. 2) та візуалізаційні дослідження. Підвищення активності трансаміназ (АлАТ та АсАТ), ЛФ, білірубіну, еозинофілія та інші показники можуть вказувати на ураження печінки. Гіперферментемія прийнята як відповідний показник токсичності для печінки, тоді як збільшення рівнів як загального, так і кон'югованого білірубіну, є показниками загальної функції печінки. Підвищення активності трансаміназ, у поєднанні з підвищенням рівня білірубіну більше ніж удвічі від верхньої межі норми, вважається загрозливим маркером гепатотоксичності. Макроскопічні і, зокрема гістопатологічні, дослідження та дослідження додаткових клініко-біохімічних показників дозволяють підтвердити гепатотоксичність (Ozer et al., 2008; Singh et al., 2011). Концентрації альбуміну, загального білку і ПТЧ є маркерами біосинтетичної функції печінки. Співвідношення АлАТ/ЛФ відіграє важливу роль у визначенні типу пошкодження печінки гепатотоксинами. За гепатоцелюлярного пошкодження АлАТ/ЛФ більше або дорівнює 5,0, а за холестатичного – менше або дорівнює 2,0. Протягом змішаного типу пошкодження печінки співвідношення коливається від 2,0 до 5,0. АлАТ вважається більш специфічним і чутливим показником гепатоцелюлярного ураження, ніж АсАТ. Визначення рівня білірубіну в сироватці крові, уробіліногену у сечі допомагає визначити здатність печінки транспортувати органічні аніони та метаболізувати ліки або ксенобіотики. Ензими печінки, такі як трансамінази, ЛФ, γ -глутамілтранспептидаза (ГГТП), сорбітолдегідрогеназа (СДГ), глутаматдегідрогеназа (ГлДГ) та лактатдегідрогеназа (ЛДГ), визначають у крові для оцінки функціонування гепатоцитів. У пацієнтів з гепатотоксичністю з підвищеною активністю печінкових ензимів

остання зазвичай повертається до нормального рівня протягом тижнів або місяців після припинення впливу гепатотоксиканту (Singh et al., 2011; Hunchak et al., 2022).



Рисунок 2. Біохімічні індикатори гепатотоксичності (Singh et al., 2011).

Щодо діагностичної значимості окремих показників, активність АлАТ є найбільш часто використовуваним біомаркером гепатотоксичності. Це фермент печінки, який відіграє важливу роль в обміні амінокислот і глікоконезису. Підвищена активність АлАТ виявляється за будь-якого ураження печінки. АсАТ є ще одним ферментом печінки, який приймає участь у синтезі білків. Окрім печінки, трансамінази також містяться в інших органах (серце, м'язи, мозок і нирки). Пошкодження будь-якої з цих тканин може спричинити підвищення активності АсАТ у крові. Але активність АсАТ допомагає у виявленні гепатоцелюлярного некрозу, хоча й вважається менш специфічним біомаркерним ферментом. Співвідношення активності сироваткових АсАТ до АлАТ (коефіцієнт Де Рітиса) можна використовувати для диференціації ураження печінки від уражень інших органів (Карташов et al., 2010; Singh et al., 2011; Чорна & Висоцький, 2013; Вікуліна & Боровков, 2017; Hunchak et al., 2022).

ЛФ є гідролазним ферментом, який елімінується в жовч, гідролізує монофосфати за лужного рН. ЛФ особливо міститься в клітинах, які вистилають жовчні протоки печінки. Окрім того її активність є в інших органах, зокрема кістках, плаценті, нирках та кишечнику. Гепатотоксичність призводить до підвищення активності ЛФ через застій жовчі, зокрема за обструкції жовчних шляхів як у печінці, так і поза нею. Збільшення активності ЛФ та/або білірубину з незначним підвищенням активності АлАТ або без нього є перш за все біомаркером гепатобілярних ушкоджень і холестази (Карташов et al., 2010; Singh et al., 2011; Вікуліна & Уткіна, 2012; Вікуліна et al., 2012; Чорна & Висоцький, 2013).

γ-глутамілтрансфераза (ГГТ, ГГТП) є ферментом, який міститься в тканинах печінки, нирок і підшлункової залози, але його концентрація в печінці низька порівняно з нирками. Клінічно її активність корисніше досліджувати разом з ЛФ, оскільки остання є більш чутливою, але набагато менш специфічною, ніж ГГТ. Порівняння активності обох ферментів допомагає встановити наявність ушкоджень печінки. Нормальна активність ГГТ з підвищеною активністю ЛФ свідчить про захворювання кісток, оскільки активність ГГТ не виявляється в останніх. За підвищеної активності обох ферментів встановлюються захворювання печінки або жовчних шляхів. Отже, ГГТ є специфічним біомаркером гепатобілярного ураження, особливо за холестази і біліарних ушкоджень (Карташов et al., 2010; Singh et al., 2011; Вікуліна & Уткіна, 2012; Вікуліна et al., 2012; Чорна & Висоцький, 2013).

Рівень загального білірубину є ще одним біомаркером ураження гепатобілярної системи. Білірубін є ендogenous аніоном, який утворюється за розпаду гемоглобіну еритроцитів та виводиться з жовчю. За ушкодження гепатоцитів відбувається погіршення

виведення білірубіну, що в подальшому спричиняє накопичення білірубіну в крові та позаклітинній рідині. Гіпербілірубінемія також може бути наслідком зниження печінкового кліренсу, жовтяниці та інших симптомів гепатотоксичності. Підвищення рівня білірубіну поряд із незначно збільшеною або нормальною активністю АЛАТ є свідченням холестазу. За порушення функції печінки або порушення відтоку жовчі, кон'югований білірубін виходить з гепатоцитів, з'являється в сечі, надаючи їй темно-бурштинового кольору. Останнє вказує на гепатобіліарне захворювання (Карташов et al., 2010; Singh et al., 2011).

Гепатотоксичність може призвести до підвищення уробіліногену в сечі, який є побічним продуктом розпаду гемоглобіну. Він синтезується в кишечнику під дією бактерій на білірубін, майже половина його рециркулює через печінку та повертається до кишечника через жовчну протоку. Потім уробіліноген виводиться з фекаліями у вигляді уробіліну. Коли уробіліноген циркулює кров'ю до печінки, частина його оминає печінку і перенаправляється до нирок (уробіліноген сечі). Низький рівень уробіліногену в сечі може спостерігатися під час обструкції або недостатності його синтезу. Порівняння результатів досліджень білірубіну в сечі з уробіліногеном може допомогти відрізнити еритроцитарний гемоліз від захворювання печінки та обструкції жовчних шляхів. Уробіліноген підвищується при гемолітичній хворобі, білірубін у сечі при цьому негативний. Уробіліноген підвищується при захворюваннях печінки, білірубін в сечі буде позитивним або негативним. Уробіліноген низький при обструкції жовчних шляхів, білірубін в сечі позитивний (Singh et al., 2011).

ЖК походять з холестеролу в печінці і зберігаються в жовчному міхурі, скорочення якого під час годівлі виділяє ЖК до кишечника. Далі вони всмоктуються і поглинаються гепатоцитами для повторного виведення у складі жовчі. ЖК сприяють виведенню холестеролу, регулюють секрецію соку підшлункової залози, сприяють травленню і всмоктуванню жиру в тонкому кишечнику. На їх рівень у сироватці крові впливають дієта та голодування. Вимірювання концентрації ЖК є інформативним показником гепатобіліарної функції, за порушення якої відбувається зростання рівня ЖК (Singh et al., 2011).

ПТЧ також використовується для диференціації уражень печінки та її нормального функціонування, оскільки ПТЧ оцінює діяльність факторів згортання крові, які є білками, що виробляються печінкою. На тлі гепатотоксичності порушується синтез факторів згортання крові через пошкодження гепатоцитів або обструкції нижніх жовчних ходів (Singh et al., 2011).

ЛДГ сприяє виробленню енергії каталізуванням взаємоперетворення пірувату і лактату на $NADH$ і NAD^+ . Підвищену активність цього ензиму встановлюють при пошкодженнях клітин у багатьох ділянках тіла, зокрема печінки, що також допомагає у виявленні гепатоцелюлярного некрозу (Карташов et al., 2010; Singh et al., 2011; Чорна & Висоцький, 2013).

СДГ каталізує зворотне окиснення-зниження сорбіту, фруктози та $NADH$. У першу чергу СДГ зустрічається в цитоплазмі і мітохондріях печінки, нирок і сім'яниках, але вважається специфічним маркером гострого гепатоцелюлярного ураження (Singh et al., 2011; Чорна & Висоцький, 2013).

ГлДГ – це ензим, який приймає участь в окиснювальному дезамінуванні глутамату, присутній переважно в печінці, меншою мірою в нирках. Активність ГлДГ є більш специфічною для печінки, ніж трансаміназ, і на її активність суттєво не впливають пошкодження скелетних м'язів. Активність ГлДГ зростає за гепатоцелюлярного пошкодження (Карташов et al., 2010; Singh et al., 2011; Чорна & Висоцький, 2013).

Альбумін – це основний білок крові, який синтезується печінкою. Гепатотоксичність призводить до гіпоальбумінемії, що використовується як додатковий тест для оцінювання біосинтетичної функції печінки. При цьому оцінка загального вмісту білків в організмі є корисною для розрізнення нормальної та порушеної протеїнсинтетичної функції печінки, оскільки альбуміни та більшість глобулінів виробляються саме печінкою. За незначної

гіпопротеїнемії, різке зниження співвідношення альбуміну і глобуліну спостерігається саме за гепатоцелюлярного ураження (Карташов et al., 2010; Singh et al., 2011).

Малатдегідрогеназа (МДГ) є ензимом у циклі лимонної кислоти, який каталізує зворотне перетворення малату в оксалоацетат з використанням NAD^+ . Найбільша абсолютна активність МДГ знайдена у цитоплазмі гепатоцитів, потім у серці, скелетних м'язах і мозку. МДГ є також перипортальним ензимом, який вивільняється в сироватку при пошкодженні тканин. Наприклад, активність МДГ використовувалася як біохімічний показник ураження печінки, спричиненого ацетамінофеном, що корелювало з гістологічним доказом некрозу гепатоцитів при дослідженні на щурах. Також підвищення активності МДГ корелювало з морфологічними змінами після застосування тіоацетаміду, диметилонітрозаміну і діетаноламіну. Повідомлялося, що вимірювання активності МДГ є більш корисним, ніж аналогічні вимірювання АсАТ, під час оцінки тяжкості ураження печінки (Singh et al., 2011; Чорна & Висоцький, 2013).

Гістологічні дослідження, зокрема біопсія печінки або розтин, можуть підтвердити гепатотоксичність. Окрім того, ураження печінки, спричинене гепатотоксичністю ЛЗ, може бути визначене за допомогою рентгенівських променів, комп'ютерної томографії та ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії. Ультроструктурна патологія може надати докази індукції ферментів, мітохондріальних змін, накопичення препарату та ранні ознаки гістопатологічних симптомів (Singh et al., 2011).

Як вказують Singh A., Bhat T. K. & Sharma O. P. (2011), хімічно індукована гепатотоксичність може призвести до порушення гомеостазу Кальцію. Неспецифічні підвищення проникності плазматичної, мітохондріальної та мембран гладкої ендоплазматичної сітки призводять до підвищення внутрішньоклітинного вмісту Кальцію з подальшою активацією багатьох ензимів, що пошкоджують мембрани (АТФази, фосфоліпази, протеази та ендонуклеази), відбувається порушення мітохондріального метаболізму та синтезу АТФ і пошкодження мікрофіламентів, що використовуються для підтримки клітинної структури. Хініни, пероксиди, ацетамінофен, Ферум і Кадмій є одними з гепатотоксикантів, які чинять цей механізм.

Оксидативний стрес відіграє важливу роль у патології печінки, спричинюючи ушкодження мембран гепатоцитів та активацію процесів перекісного окиснення ліпідів (ПОЛ). Для захисту печінки від ушкоджень рекомендується використовувати гепатотропні препарати, які діють комплексно та за кількома напрямками. Загальні фармакологічні властивості гепатотропних засобів полягають у посиленні знешкоджувальної функції гепатоцитів, гальмуванні реакцій ПОЛ та стабілізації мембран клітин печінки. Серед популярних гепатотропних препаратів виділяють силімарин, фосфатидилхолін, урсодезоксихолеву кислоту та природні амінокислоти, які сприяють покращенню функціональної активності гепатоцитів. Есенціальні фосфоліпіди, наприклад фосфатидилхолін, мають мембраностабілізуючу дію та сприяють регенерації гепатоцитів, нормалізують ліпідний та холестероловий обмін у печінці та сповільнюють ріст сполучної тканини. Силімарин має мембраностабілізуючу, антиоксидантну та метаболічну дію, сприяє регенерації гепатоцитів та захисту печінки від ушкоджень. Урсодезоксихолева кислота сприяє стимуляції регенерації печінки та захисту клітин від ушкоджень. Природні амінокислоти, також відомі своїми корисними властивостями для печінки та гепатопротекції, прискорюють вироблення фосфоліпідів, сприяють зменшенню запалення тканин та відновленню пошкоджених клітин печінки. Ці препарати мають різні механізми дії, зокрема підвищення знешкоджувальної функції гепатоцитів, гальмування процесів окиснення та захист мембран клітин печінки. Важливо обирати гепатопротектори, які відповідають принципам ефективного захисту печінки та мають комплексну дію (Харів et al., 2016; Кушнір, 2020; Дьомшина, 2020).

У роботі Галатюк О. Є., Романишина Т. О. & Лахман А. Р. (2019) при лікуванні інфекційного гепатиту собакам застосовували гепато-лік для нормалізації функції та регенерації печінки після дії аденовірусу, а також для зниження гепатотоксичної дії ЛЗ. За

застосування гепато-ліку на активацію печінкових регенераторних процесів вказувала стабілізація активності трансфераз у крові.

Гордієнко А. Д. & Запорожець А. Д. (2017) вивчали гепатопротекторну дію есенціале за експериментального ураження печінки щурів тетрацикліном і встановили, що даний препарат на основі есенціальних фосфоліпідів виявляв виразну захисну дію. При цьому сумісне застосування есенціале форте Н з тетрацикліном призводило не тільки до відновлення синтетичної та детоксикаційної функцій печінки, але й сприяло збереженню про/антиоксидантного балансу.

Висновки

1. Медикаментозне ураження печінки може бути індуковане прямим токсичним впливом лікарського препарату або мати ідіосинкратичний характер (складні клінічні ускладнення). Ретельна оцінка ризиків, врахування індивідуальних особливостей пацієнта та відповідний моніторинг стану печінки є важливими аспектами профілактики та управління гепатотоксичними реакціями лікарських засобів.

2. Для захисту печінки від ятрогенних факторів та уникнення її уражень важливо враховувати деякі рекомендації та фактори ризику. Так, зокрема в медицині, протягом останнього десятиліття спостерігається зростання захворюваності на хронічний гепатит та цироз печінки внаслідок медикаментозно-індукованих реакцій. Факторами ризику ураження печінки за використання гепатотоксичних ліків у людини відносяться генетичні особливості, активність ферментів, стать, вік, наявність захворювання гепатобіліарної системи, застійна серцева недостатність та інші.

3. Біохімічними критеріями медикаментозного ураження печінки є активність трансаміназ (АЛАТ та АсАТ), лужної фосфатази, білірубину (загального та кон'югованого), концентрації альбуміну, загального білку і протромбіновий час. Визначення уробіліногену у сечі, активності сироваткових γ -глутамілтранспептидази, сорбітолдегідрогенази, глутаматдегідрогенази та лактатдегідрогенази є більш специфічними тестами для оцінки функції печінки.

References

1. Arnold, A., Davis, A., Wismer, T., & Lee, J. A. (2021). Suspected hepatotoxicity secondary to trazodone therapy in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 31(1), 112-116. <https://doi.org/10.1111/vec.13028>
2. Brown, S. J., & Desmond, P. V. (2002). Hepatotoxicity of antimicrobial agents. *In Seminars in liver disease*, 22(2), 157-168). <https://doi.org/10.1055/s-2002-30103>
3. Bunch, S. E. (1993). Hepatotoxicity associated with pharmacologic agents in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 23(3), 659-670. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(93\)50311-X](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(93)50311-X)
4. Carter, J., & Story, D. A. (2013). Veterinary and human anaesthesia: an overview of some parallels and contrasts. *Anaesthesia and intensive care*, 41(6), 710-718. <https://doi.org/10.1177/0310057X1304100605>
5. Chang, C. Y., & Schiano, T. D. (2007). Drug hepatotoxicity. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 25(10), 1135-1151.
6. Dayrell-Hart, B., Steinberg, S. A., VanWinkle, T. J., & Farnbach, G. C. (1991). Hepatotoxicity of phenobarbital in dogs: 18 cases (1985-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 199(8), 1060-1066. <https://doi.org/10.2460/javma.1991.199.08.1060>
7. Floyd, J., Mirza, I., Sachs, B., & Perry, M. C. (2006, February). Hepatotoxicity of chemotherapy. *In Seminars in oncology*, 33(1), 50-67. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2005.11.002>

8. Gulati, K., Reshi, M. R., Rai, N., & Ray, A. (2018). Hepatotoxicity: Its mechanisms, experimental evaluation and protective strategies. *Am J Pharmacol.*, 1(1), 1004.
9. Harkin, K. R., Cowan, L. A., Andrews, G. A., Basaraba, R. J., Fischer, J. R., DeBowes, L. J., ... & Kirk, C. A. (2000). Hepatotoxicity of stanzolol in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(5), 681-684. <https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.681>
10. Hunchak, V., Soltys, M., Guttyj, B., Hunchak, A., Vasiv, R., & Khariv, I. (2022). Dynamics of individual biochemical parameters of blood of intact white mice under the action of the drug "Vitosept". *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*, 24(106), 34-42. <https://doi.org/10.32718/nvlvet10606>
11. Jaeschke, H., Gores, G. J., Cederbaum, A. I., Hinson, J. A., Pessayre, D., & Lemasters, J. J. (2002). Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicological sciences*, 65(2), 166-176.
12. King, P. D., & Perry, M. C. (2001). Hepatotoxicity of chemotherapy. *The oncologist*, 6(2), 162-176. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.6-2-162>
13. Kristal, O., Rassnick, K. M., Gliatto, J. M., Northrup, N. C., Chretin, J. D., Morrison-Collister, K., ... & Moore, A. S. (2004). Hepatotoxicity associated with CCNU (lomustine) chemotherapy in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 18(1), 75-80. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2004.tb00138.x>
14. Lee, W. M. (1995). Drug-induced hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine*, 333(17), 1118-1127. <https://DOI:%2010.1056/NEJM199510263331706>
15. Leitner, J. M., Graninger, W., & Thalhammer, F. (2010). Hepatotoxicity of antibacterials: pathomechanisms and clinical data. *Infection*, 38(1), 3-11. <https://doi.org/10.1007/s15010-009-9179-z>
16. Moseley, R. H. (2013). Hepatotoxicity of antimicrobials and antifungal agents. In *Drug-induced liver disease* (pp. 463-481). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387817-5.00026-1>
17. Moulin, G., Cavalié, P., Pellanne, I., Chevance, A., Laval, A., Millemann, Y., ... & Chauvin, C. (2008). A comparison of antimicrobial usage in human and veterinary medicine in France from 1999 to 2005. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(3), 617-625. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn213>
18. Nathwani, R. A., & Kaplowitz, N. (2006). Drug hepatotoxicity. *Clinics in liver disease*, 10(2), 207-217. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2006.05.009>
19. Ozer, J., Ratner, M., Shaw, M., Bailey, W., & Schomaker, S. (2008). The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. *Toxicology*, 245(3), 194-205. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2007.11.021>
20. Pandit, A., Sachdeva, T., & Bafna, P. (2012). Drug-induced hepatotoxicity: a review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, (Issue), 233-243. <https://DOI:%2010.7324/JAPS.2012.2541>
21. Polson, J. E. (2007). Hepatotoxicity due to antibiotics. *Clinics in liver disease*, 11(3), 549-561. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2007.06.009>
22. Reddy, K. R., & Schiff, E. R. (1995). Hepatotoxicity of antimicrobial, antifungal, and antiparasitic agents. *Gastroenterology Clinics of North America*, 24(4), 923-936. [https://doi.org/10.1016/S0889-8553\(21\)00234-X](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(21)00234-X)
23. Singh, A., Bhat, T. K., & Sharma, O. P. (2011). Clinical biochemistry of hepatotoxicity. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 4, 2161-0495. <https://doi:10.4172/2161-0495.S4-001>
24. Stickel, F., Patsenker, E., & Schuppan, D. (2005). Herbal hepatotoxicity. *Journal of hepatology*, 43(5), 901-910. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.08.002>
25. Thiim, M., & Friedman, L. S. (2003). Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals. *Clinics in liver disease*, 7(2), 381-399. [https://doi.org/10.1016/S1089-3261\(03\)00021-7](https://doi.org/10.1016/S1089-3261(03)00021-7)

26. Vikulina, G. V., Koshevoy, V. I., Naumenko, S. V., & Radzikhovskiy, M. L. (2024). Plasma lipid profile and sex hormone levels in rabbits under paracetamol-induced oxidative stress. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 7(1), 53–59. <https://doi.org/10.32718/ujvas7-1.09>
27. Yew, W. W., & Leung, C. C. (2006). Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *Respirology*, 11(6), 699-707. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00941.x>
28. Вікуліна, Г. В., & Боровков, С. Б. (2017). Діагностичне значення деяких біохімічних індексів крові та сечі (оглядова інформація). *Scientific Progress & Innovations*, (3), 118-121.
29. Вікуліна, Г. В., & Уткіна Д. А. (2012). Біохімічні маркери синдрому холестазу у дрібних тварин (оглядова інформація). *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: Зб. наук. праць ХДЗВА*, 24(2), 115-120.
30. Вікуліна, Г. В., Боровков, С. Б., & Уткіна, Д. А. (2012). Біохімічні показники за різних форм холестазу у собак. *Вісник Житомирського НАЕУ*, 1(32), 295-300.
31. Галатюк, О. Є., Романишина, Т. О., & Лахман, А. Р. (2019). Патогенетичні аспекти лікування інфекційного гепатиту собак. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені СЗ Гжицького*, 21(94), 3-8. <https://doi.org/10.32718/nvlvet9401>
32. Гордієнко, А. Д., & Запорожець, А. Д. (2017). Гепатопротекторна дія есенціале за експериментального ураження печінки щурів тетрацикліном. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини*, 34(2), 209-213.
33. Губергріц Н. Б., Беляєва Н. В., Клочков О. Є., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г. Лікарські ураження печінки: від патогенезу до лікування [електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://worldmedicine.ua/likarski-urazhennya-pechinky-vid-patogenezu-do-likuvannya> (остання дата звернення 19.03.2024)
34. Гудима, Т. М. (2015). Вплив гепатопротекторів на функціональний стан печінки за жирової гепатодистрофії собак. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини*, 30(2), 18-23.
35. Дьомшина О. О. (2020). Гепатотоксичність лікарських препаратів [електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.researchgate.net/publication/368242623_GEPATOTOKSICNIST_LIKARSKIH_P_REPARATIV (остання дата звернення 19.03.2024).
36. Карташов, М. І., Тимошенко, О. П., Кібкало, Д. В., Боровков, С. Б., Вікуліна, Г. В., Морозенко, Д. В., Вовкотруб, Н. В., Пасічник, В. А., Іванникова, С. В., & Леонтєва, Ф. С. (2010). *Ветеринарна клінічна біохімія*. Харків: Еспада, 400.
37. Корнієнко, В. І., Пономаренко, О. В., Ладогубець, О. В., Гаркуша, І. В., & Дученко, К. А. (2020). Загальна токсикологія [електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://repo.btu.kharkov.ua/handle/123456789/7986> (остання дата звернення 19.03.2024).
38. Коцюмбас, І. Я. (Ред.). (2005). *Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів*. Львів: Тріада плюс. 360 с.
39. Кушнір, І. Е. (2020). Медикаментозне ураження печінки: епідеміологія, клінічні прояви, діагностичні критерії та принципи лікування. *Здоров'я України. «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія*, 1(55), 10-12.
40. Мальцева, А. А., & Духницький, В. Б. (2017). Застосування нестероїдних протизапальних засобів у ветеринарній медицині. *Науковий вісник Національного університету біоресурсів і природокористування України*. Серія: Ветеринарна медицина, якість і безпека продукції тваринництва, (273), 140-146.
41. Морозов, М. Г. (2015). Поширення, клінічні ознаки та ефективність методів лікування судинного кератиту у собак. *Аграрний вісник Причорномор'я*, 77, 62-68.
42. Музика, В. П., & Лісова, Н. Е. (2014). Показники імунофізіологічного статусу свиней за впливу антимікробних препаратів фловет та флорікол. *Вісник Сумського національного аграрного університету*. Серія: Ветеринарна медицина, (6), 176-180.

43. Недашківський, С. М., Галушко, О. А., Дзюба, Д. О., & Крилов, С. В. (2018). Медикаментозно-зумовлені ураження печінки—проблема, що маскується під різними діагнозами. *Здоров'я України*, 21, 34-7.
44. Нестерчук, Л. І., Пуль-Лузан, В. В., & Ярних, Т. Г. (2022). Відмінності ветеринарних та медичних (гуманних) препаратів, 127. [електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/29019/1/127.pdf> (дата звернення: 19.03.2024).
45. Новікова, В. Ю. (2022). Особливості діагностики гепатодистрофії у собак за лабораторними показниками в умовах науково-дослідного центру біобезпеки та екологічного контролю ресурсів агропромислового комплексу Дніпровського державного аграрно-економічного університету [електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://dspace.dsau.dp.ua/handle/123456789/6571> (дата останнього звернення 14.04.2024).
46. Скрипник, І. М. Захист печінки від токсичного впливу лікарських засобів, фітопрепаратів, дієтичних добавок [електронний ресурс]. – Режим доступу: https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2019/Gastro_4_2019/Gastro_4_2019_str_7.pdf (остання дата звернення 19.03.2024).
47. Стефанов, О. В. (Ред.). (2001). *Доклінічні дослідження лікарських засобів*. Київ: Авіцена. 527 с.
48. Тішин, О. Л., Шкодяк, Н. В., Висоцька, Т. М., & Шкумбатюк, О. Й. (2012). Динаміка активності амінотрансфераз та лужної фосфатази в тканині печінки білих щурів за тривалого введення препарату Клозаверм-А. *Науковий вісник ветеринарної медицини*, 9(92), 170.
49. Тодосійчук, Т. С., Издебська, Т. І., Громико, О. М., & Федоренко, В. О. (2011). Сучасний стан і перспективи біотехнологічного виробництва антибіотиків. *Біологічні Студії/Studia Biologica*, 5(1), 159-172.
50. Філінська, О. М., Харчук, І. В., Яблонська, С. В., Карпезо, Н. О., Линчак, О. В., Зінов'єва, М. Л., Сластья, Є. А., Рибальченко, Т. В., & Жмінько, П. Г. (2010). Порівняльна характеристика біохімічних показників крові, сечі та морфо-функціонального стану внутрішніх органів самців та самок щурів за субхронічної дії 7-гідроксикумарину. *Современные проблемы токсикологии*, 4, 14-18.
51. Харів, М. І., Гутий, Б. В., Віщур, О. І., & Соловодзінська, І. Є. (2016). Функціональний стан печінки у щурів за умов оксидативного стресу та дії ліпосомального препарату. *Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка. Серія: Біологія*, (2), 76-84.
52. Чорна, І. В., & Висоцький, І. Ю. (2013). *Клінічна ензимологія. Ензимодіагностика*, 243.