

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-092

Стрелкова Л.Б., Курманова Е.Н., Ферубко Е.В., Панина М.И.

Гепатозащитное действие экстракта володушки при экспериментальном тетрациклиновом гепатите

ФГБНУ ВИЛАР Федеральное государственное научное учреждение
«Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»,
117216, г. Москва, Россия, ул. Грина, д. 7, стр. 1

В последние годы возросла распространённость лекарственных поражений печени. В профилактике и лечении таких заболеваний актуальным считают применение препаратов растительного происхождения. Перспективным объектом для разработки таких препаратов является растение володушка золотистая. В ФГБНУ ВИЛАР разработан и стандартизирован сухой экстракт травы володушки золотистой. В составе экстракта содержатся флавоноиды, сапонины, полисахариды, дубильные вещества катехиновой природы. Содержание фенольных соединений в пересчете на рутин составляет не менее 6%. **Цель** — оценка гепатозащитного действия экстракта володушки при экспериментальном тетрациклиновом гепатите. **Методика.** Исследовано влияние экстракта володушки (*Bupleurum aureum* Fisch.) на состояние печени крыс в условиях экспериментального тетрациклинового гепатита в сравнении с известным растительным лекарственным препаратом гепатопротекторного действия Силимаром. Гепатопротекторные и детоксицирующие свойства экстракта володушки оценивали по изменению содержания микросомального белка и цитохрома P₄₅₀ в микросомальных фракциях печени экспериментальных групп животных, а также по изменению активности ключевых ферментов системы детоксикации микросом печени, катализирующих ферментативные реакции: цитохрома P₄₅₀ и глутатионтрансферазы. **Результаты.** Установлено, что экстракт володушки в экспериментально-терапевтической дозе (100 мг/кг) обладает статистически значимыми гепатопротекторными и детоксицирующими свойствами, оказывает существенный эффект на активность ферментов микросомальной системы детоксикации (цитохром P₄₅₀ и глутатионтрансферазу) в печени крыс. **Заключение.** Экстракт володушки является перспективным объектом для создания новых высокоэффективных лекарственных средств растительного происхождения для профилактики и лечения лекарственных поражений печени.

Ключевые слова: экспериментальный тетрациклиновый гепатит, гепатопротекторные и детоксицирующие свойства, лекарственные поражения печени, экстракт сухой травы володушки золотистой.

Для цитирования: Стрелкова Л.Б., Курманова Е.Н., Ферубко Е.В., Панина М.И. ГЕПАТОЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭКСТРАКТА ВОЛОДУШКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТЕТРАЦИКЛИНОВОМ ГЕПАТИТЕ. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(1): 78-82.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.01.78-82

Для корреспонденции: Ферубко Екатерина Владимировна, канд. мед. наук, зав. отделом экспериментальной и клинической фармакологии, e-mail: eferubko@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.03.2018

Strelkova L.B., Kurmanova E.N., Ferubko E.V., Panina M.I.

HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF THE THOROUGHWAX EXTRACT IN EXPERIMENTAL TETRACYCLINE-INDUCED HEPATITIS

National Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants,
Grina Str. 7, Bldg. 1, Moscow 117216, Russian Federation

Prevalence of drug-induced hepatic disorders has greatly increased during recent years, and the use of herbal remedies is considered relevant for their prevention and treatment. A promising object for development of such drugs is thoroughwax (*Bupleurum aureum*). A dry extract of this herb was developed and standardized at the National Research Institute of Therapeutic and Aromatic Plants. The extract contains flavonoids, saponins, polysaccharides, and tanning substances of the catechine group. The content of phenolic substances is not less than 6% in rutin equivalents. **Aim.** To study hepatoprotective effects of the thoroughwax (*Bupleurum aureum* Fisch.) extract in rats with experimental tetracycline-induced hepatitis as compared to a well-known herbal hepatoprotective agent, Silimar. Hepatoprotective and detoxifying properties of the thoroughwax extract were assessed by changes in concentrations of microsomal protein and cytochrome P450 in hepatic microsomal fractions and changes in activities of key enzymes of the hepatic microsomal detoxifying system, which catalyzes enzyme reactions of cytochrome P450 and glutathione transferase. **Results.** The

thoroughwax extract at an experimental therapeutic dose of 100 mg/kg provided significant hepatoprotective and detoxifying effects and induced a strong activation of the microsomal detoxifying enzymes, cytochrome P450 and glutathione transferase, in the rat liver. The thoroughwax extract is promising for development of new, effective herbal drugs for prevention and treatment of drug-induced hepatic disorders.

Keywords: thoroughwax dry extract, experimental tetracycline-induced hepatitis, hepatoprotective and detoxifying effect, drug-induced hepatic disorders.

For citation: Strelkova L.B., Kurmanova E.N., Ferubko E.V., Panina M.I. Hepatoprotective effect of the thoroughwax extract in experimental tetracycline-induced hepatitis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63(1): 78-82. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.01.78-82

For correspondence: *Ekaterina V. Ferubko*, Ph. D. (Med.), Head of department of experimental and clinical pharmacology of the Center of Medicine, All-Russian scientific research institute of Medicinal and Aromatic plants; Bldg.1, 7 Grina Str., Moscow 117216, Russia, e-mail: eferubko@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Strelkova L.B., <https://orcid.org/0000-0002-9199-3858>

Kurmanova E.N., <https://orcid.org/0000-0002-9243-5268>

Ferubko E.V., <https://orcid.org/0000-0003-1949-2597>

Panina M.I., <https://orcid.org/0000-0002-7651-0037>

Received 13.03.2018

Введение

За последнее время существенно возросла распространённость лекарственных поражений печени, это связано с либерализацией доступа населения к медикаментам при отсутствии адекватной информации о возможных противопоказаниях и побочном действии препаратов. Любое лекарственное средство может привести к развитию лекарственных поражений печени, однако наиболее часто повреждающее действие оказывают антибактериальные лекарственные средства (тетрациклин, амоксициллин), нестероидные противовоспалительные средства (парацетамол, диклофенак и др.), противотуберкулёзные препараты, анаболические стероиды [1].

Тетрациклин – распространённый и доступный антибиотик с широким спектром активности, который включен Всемирной организацией здравоохранения в перечень важнейших лекарственных средств. Применение тетрациклина эффективно в случае назначения его при инфекционных заболеваниях, вызванных микроорганизмами, чувствительными к нему. Так, показаниями к применению тетрациклина являются: инфекционные заболевания дыхательных путей и пневмония, вызванные *Klebsiella spp.*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*; инфекции мягких тканей и кожи; актиномикоз; холера; сибирская язва; сыпной и возвратный тиф; чума; туляремия и т.д. При лечении тетрациклином довольно часто наблюдаются побочные реакции, среди которых особенно опасно его гепатотоксическое действие. Острые медикаментозные поражения печени в России

выявляются у 2,7% госпитализированных больных [2]. Острый лекарственный гепатит разной степени тяжести представляет собой наиболее часто встречающееся повреждение печени, вызванное лекарственными средствами. Как правило, он обусловлен реакциями идиосинкразии, риск развития лекарственного гепатита повышается при длительном и многократном применении препарата. В клинической картине в продромальном периоде преобладают диспепсические нарушения, астенический, аллергический синдромы. С развитием желтушного периода отмечаются потемнение мочи, обесцвечивание кала, выявляются увеличение и болезненность печени. Повышение аминотрансферазной активности и уровня щелочной фосфатазы находится в прямой зависимости от выраженности цитолиза и распространенности некротических изменений в печени. Увеличивается уровень γ -глобулинов в сыворотке. При отмене лекарственного препарата регресс клинической симптоматики происходит достаточно быстро [3, 4]. Подобные осложнения связаны с отсутствием полной информации о возможных противопоказаниях к назначению тетрациклина пациентам и его побочных эффектах, и, как следствие, неоправданными назначениями этого антибиотика.

В профилактике и лечении лекарственных поражений печени перспективным считают применение препаратов растительного происхождения. Последние обладают достаточной эффективностью, широким спектром действия, малой токсичностью и связанной с этим возможностью их длительного применения [5]. Для профилактики и лечения этих заболеваний наш-

ли широкое применение растительные препараты, такие как силимар, флакумин, карсил и другие. Силимар - отечественный растительный препарат, представляет собой сухой очищенный экстракт, получаемый из плодов расторопши пятнистой – *Silybum marianum* (L.) Gaerth семейства Астровые – *Asteraceae*. Основными действующими веществами силимара являются флаволигнаны. Силимар (лекарственная форма – табл. 0,1 г) разрешен для медицинского применения в качестве гепатопротекторного средства [6].

Перспективным объектом для разработки новых лекарственных препаратов с целью профилактики и лечения лекарственных поражений печени, на наш взгляд, является растение володушка золотистая (длиннолистная) – (*Bupleurum aureum* Fisch. seu *longifolium* L.), активно используемое в народной медицине. На сегодняшний день накоплена большая теоретическая база по фитохимическому изучению данного растения, научно доказана фармакологическая активность травы володушки, а также проведены работы по ботанико-ресурсным исследованиям. Володушка золотистая произрастает на территории РФ и имеет на сегодняшний день стабильную сырьевую базу в дикой природе [7, 8].

Методика

Исследования были согласованы с биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР и проводились согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к Приказу МЗ СССР за № 755 от 12.08.1977), «Правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1986), Приказа МЗ РФ за № 708н от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики».

В ФГБНУ ВИЛАР разработан и стандартизирован сухой экстракт травы володушки золотистой. В составе экстракта содержатся флавоноиды, сапонины, полисахариды, дубильные вещества катехиновой природы. Содержание фенольных соединений в пересчете на рутин составляет не менее 6% [8].

Эксперименты проводили в соответствии с Федеральным законом «О лекарственных средствах» (ст. 36), а также согласно рекомендациям [9]. В эксперименте были использованы нелинейные крысы-самцы массой 160 – 180 г в количестве 40 особей. Крыс содержали в виварии ФГБНУ ВИЛАР на стандартном рационе. Производитель животных – филиал «Андреевка» ФГБНУ НЦБТ ФМБА России (Московская область).

Исследование влияния данного экстракта на состояние печени крыс проводилось в условиях эксперимен-

тального токсического гепатита. В работе использовали модель тетрациклинового гепатита [10]. Модель тетрациклинового гепатита характеризуется гепатотоксическим эффектом, обусловленным подавлением этим антибиотиком выработки транспортных белков, обеспечивающих выведение фосфолипидов из гепатоцита, что приводит к жировой дистрофии печени. Действие тетрациклина также сопровождается деструкцией малых междольковых протоков, приводящей к внутрипечёночному холестазу [11-13]. Нами в предварительных исследованиях было установлено, что при воспроизведении токсического тетрациклинового гепатита в соответствии указанной методикой у крыс наблюдалось повышение активности индикаторных ферментов цитолитического синдрома (аспартатаминотрансферазы - на 29%) и холестаза (щелочной фосфатазы - на 24%).

Фармакологические свойства экстракта изучали при его внутрижелудочном введении лабораторным крысам. Подопытные животные были разделены на 5 групп по 8 особей: первая группа – интактные животные; вторая – контрольные животные, у которых воспроизводилась модель токсического тетрациклинового гепатита; третья, четвёртая и пятая группы – опытные животные, которые дополнительно получали экстракт володушки в дозах 50 мг/кг, 100 мг/кг и препарат сравнения силимар в дозе 100 мг/кг, суспендированный в 1% крахмальной взвеси, соответственно.

Экстракт володушки и силимар предварительно вводили 1 раз в сут в течение 5 сут опытным группам лабораторных животных, в это же время контрольные крысы получали эквивалентный объём дистиллированной воды. С 6-х по 10-е сут эксперимента животным контрольной и опытных групп вводили внутрижелудочно тетрациклин в дозе 500 мг/кг. За 1 ч до введения тетрациклина опытные животные получали экстракт володушки (3-я и 4-я опытные группы), силимар (5-я опытная группа), а контрольные животные получали дистиллированную воду [10]. Через 48 ч после последнего введения тетрациклина крыс подвергали эвтаназии в CO₂ камере и извлекали печень для дальнейшего исследования.

Из печени интактных, контрольных и подопытных животных выделяли микросомальную фракцию с применением метода дифференциального центрифугирования [14]. В микросомальных фракциях печени экспериментальных групп животных определяли содержание микросомального белка [15] и цитохрома P₄₅₀ [16], а также показатели скорости монооксигеназных реакций, катализируемых цитохромом P₄₅₀ – р-гидроксилирования анилина, N-деметилирования диметиланилина (ДМА) и скорости реакции конъюгации с участием глутатион-трансферазы (ГТФ), отражающие активность детоксицирующей микросомальной системы печени. С учетом

всех исследуемых показателей оценивали гепатопротекторные и детоксицирующие свойства володушки по сравнению с препаратом сравнения силимаром на модели тетрациклинового гепатита.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6,0 (США). Значимость различий между выборками с распределением, приближающимся к нормальному, оценивали с помощью «t»-критерия Стьюдента. Различия принимали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения гепатопротекторных и детоксицирующих свойств экстракта володушки в сравнении с референтным препаратом силимаром в экспериментах на животных с воспроизведенным тетрациклиновым гепатитом представлены в табл. 1 и 2.

Табл. 1 демонстрирует данные по изменению общего содержания микросомального белка и доли цитохрома P₄₅₀ в микросомальных фракциях печени различных экспериментальных групп животных.

В табл. 2 представлены данные об изменениях активности ключевых ферментов системы детоксикации микросом печени: ферментов цитохрома P₄₅₀, катализирующих реакции гидроксилирования анилина и деметилирования ДМА, определяемые по скорости со-

ответствующих монооксигеназных реакций, а также активности ГТФ — по скорости образования продукта реакции конъюгации с глутатионом, у различных экспериментальных групп животных.

Из данных, представленных в таблице 1, следует, что в микросомах печени контрольных крыс (с тетрациклиновым гепатитом без лечения) по сравнению с интактными животными параллельно уменьшению общего количества микросомального белка происходит статистически значимое уменьшение (на 13 %), содержания цитохрома P₄₅₀, свидетельствующее о токсическом воздействии тетрациклина на печень. У опытных групп, получавших дополнительно экстракт володушки в дозах 50 мг/кг, 100 мг/кг и силимар, по сравнению с контрольными животными при незначительном снижении общего количества микросомального белка наблюдается статистически значимое увеличение содержания доли цитохрома P₄₅₀ на мг белка может свидетельствовать о компенсаторной индукции цитохрома P₄₅₀ в печени под действием изучаемых растительных лекарственных средств на фоне токсического воздействия антибиотика тетрациклина. Содержание цитохрома P₄₅₀ в экспериментальных группах возрастает в ряду контроль < интактные < силимар < экстракт володушки в

Таблица 1

Влияние экстракта володушки на содержание микросомального белка и цитохрома P₄₅₀ в условиях модели тетрациклинового гепатита у крыс, (M±m)

Условия опыта	Содержание белка	Содержание цитохрома P ₄₅₀
	мг белка /мл суспензии	нмоль цитохрома P ₄₅₀ /мг белка
Интактные (n=8)	6,67 ± 0,23	0,705 ± 0,01
Контрольные (n=8) (тетрациклиновый гепатит) (n=8)	6,06 ± 0,42	0,613 ± 0,03*
Экстракт володушки 50 мг/кг + тетрациклин (n=8)	5,58 ± 0,02	0,815 ± 0,02*
Экстракт володушки 100 мг/кг + тетрациклин (n=8)	5,70 ± 0,36	0,864 ± 0,03*
Силимар 100 мг/кг + тетрациклин (n=8)	5,51 ± 0,11*	0,785 ± 0,04*

Примечание. * – статистическая значимость различий, $p < 0,05$.

Таблица 2

Влияние экстракта володушки на скорость ферментативных реакций, катализируемых цитохромом P₄₅₀ и ГТФ в условиях модели тетрациклинового гепатита у крыс, (M±m)

Условия опыта	Гидроксилирование анилина	Деметилирование ДМА	Активность ГТФ
	нмоль НАДФН/мг белка мин	нмоль НАДФН/мг белка мин	нмоль/ мг белка мин
Интактные (n=8)	3,14 ± 0,03	7,17 ± 0,05	118,43 ± 2,26
Контрольные (тетрациклиновый гепатит) (n=8)	2,90 ± 0,06*	7,05 ± 0,02	108,43 ± 2,26*
Экстракт володушки 50мг/кг + тетрациклин (n=8)	3,58 ± 0,03*	7,37 ± 0,05	147,82 ± 2,74*
Экстракт володушки 100 мг/кг + тетрациклин (n=8)	4,56 ± 0,04*	7,94 ± 0,06	176,43 ± 2,26*
Силимар 100 мг/кг + тетрациклин (n=8)	3,36 ± 0,04*	7,61 ± 0,07	130,14 ± 3,13*

Примечание. * – статистическая значимость различий, $p < 0,05$.

дозе 50 мг/кг < экстракт володушки в дозе 100 мг/кг. Полученные результаты, отражающие содержание цитохрома P_{450} в общем количестве микросомального белка, в группе животных, получавших экстракт володушки, свидетельствует о более эффективном действии экстракта по сравнению с препаратом силимар.

Из данных, представленных в табл. 2, следует, что у контрольных крыс (токсический гепатит без лечения) по сравнению с интактными животными происходит снижение скорости гидроксилирования анилина - на 8%, свидетельствующее о токсическом воздействии тетрациклина на печень. Экстракт володушки и силимар на фоне экспериментального тетрациклинового гепатита статистически значимо увеличивали специфическую гидроксилазную активность цитохрома P_{450} , но слабо влияли на его деметилазную активность. Так, у опытных групп животных, получавших экстракт володушки в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг, гидроксилазная активность цитохрома P_{450} статистически значимо возрастала на 22% и 53%, соответственно, по сравнению с контролем (тетрациклиновый гепатит), что превышало на 7% и на 38% - показатели группы, получавшей силимар. В опытной группе при введении силимара в дозе 100 мг/кг скорость реакции гидроксилирования увеличивалась только на 7% по сравнению с интактными животными и на 15% по сравнению с контролем. Таким образом, в данном случае был установлен высокий активирующий эффект экстракта володушки в дозе 100 мг/кг на гидроксилазную активность фермента микросомальной системы детоксикации печени крыс цитохрома P_{450} .

Большое значение для сравнительной оценки детоксицирующих свойств экстракта володушки имеет изучение его влияния на активность ГТФ, которая участвует в конъюгации токсических продуктов, образующихся в монооксигеназной системе цитохрома P_{450} на первом этапе биотрансформации. У контрольных крыс с воспроизведенным токсическим гепатитом по сравнению с интактными животными происходит снижение скорости ферментативных реакций, катализируемых ГТФ, на 8%, что свидетельствует о токсическом воздействии тетрациклина на печень. В таблице 2 показано, что по сравнению с контрольной группой животных, у опытной группы, получавшей экстракт володушки в дозе 50 мг/кг, скорость ГТФ-реакции достоверно увеличивается на 33%, а у опытной группы, получавшей экстракт володушки в дозе 100 мг/кг, — на 57%. По сравнению с опытной группой, получавшей силимар, активность ГТФ у групп, получавших экстракт володушки в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг, возрастала на 15% и 39%, соответственно; при этом в группе крыс, получавшей препарат си-

лимар, скорость ГТФ-реакции статистически значимо увеличивалась (на 18%) только в сравнении с контрольной группой животных. Скорость реакции конъюгации, катализируемая ГТФ микросом печени, статистически значимо возрастает в экспериментальных группах животных в порядке увеличения эффекта активации: интактные < контрольные < опытные, получавшие силимар в дозе 100 мг/кг < опытные, получавшие экстракт володушки в дозе 50 мг/кг < опытные, получавшие экстракт володушки в дозе 100 мг/кг. Полученные результаты по изучению активности ГТФ в группе животных, получавших экстракт володушки, свидетельствует о более выраженных активирующих детоксикацию свойствах экстракта володушки по сравнению с силимаром.

Таким образом, установлен высокий активирующий эффект экстракта володушки в дозе 100 мг/кг на ферменты микросомальной системы детоксикации печени крыс цитохрома P_{450} и глутатионтрансферазу. Полученные данные свидетельствуют о статистически значимых гепатопротекторных и детоксицирующих свойствах экстракта володушки.

Выводы

В условиях экспериментального моделирования медикаментозного поражения печени у крыс (на модели тетрациклинового гепатита) подтверждено токсическое действие тетрациклина на микросомальные ферменты печени, проявляющееся в уменьшении количества цитохрома P_{450} и угнетении активности ферментов, катализирующих реакции гидроксилирования и конъюгации.

Экспериментально установлено, что сухой экстракт травы володушки золотистой в условиях модели тетрациклинового гепатита у крыс обладает гепатопротекторными и стимулирующими детоксикацию свойствами в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг, в степени, превышающей данные свойства силимара в дозе 100 мг/кг; при этом отмечен дозозависимый эффект экстракта володушки. Установлен высокий активирующий эффект экстракта володушки в дозе 100 мг/кг на ферменты микросомальной системы детоксикации печени крыс цитохрома P_{450} и глутатионтрансферазу.

По результатам проведенных экспериментов установлено, что экстракт, полученный из травы володушки золотистой, обладающий гепатопротекторными и стимулирующими детоксикацию свойствами, является перспективным объектом для создания новых лекарственных препаратов растительного происхождения для профилактики и лечения токсических, в том числе лекарственных, поражений печени.

Литература

References

1. Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени. *Российский медицинский журнал*. 2012; 3: 107-10.
2. Полунина Т.Е. Диагностика и тактика ведения пациентов с лекарственными поражениями печени. *Трудный пациент*. 2013; 11 (4): 15-21.
3. Zuckerman J.M., Qamar F., Bono B.R. Review of macrolides (azithromycin, clarithromycin), ketolids (telithromycin) and glycylicylines (tigecycline). *Medical Clinics of North America*. 2011; Vol. 95: 761–91.
4. Логинов А.Ф., Буторова Л.И., Логинов В.А. Лекарственные поражения печени: диагностика, лечение. *Российский медицинский журнал. Гастроэнтерология*. 2016; 11: 721–7.
5. Рейзис А.Р., Борзакова С.Н., Аксёнова В.А. Лекарственно-индуцированные поражения печени – актуальная проблема современной медицины. *Гастроэнтерология*. 2010; 3: 49-54.
6. Крепкова Л.В., Шкаренков А.А., Сокольская Т.А. Экспериментальное и клиническое изучение фитопрепаратов из расторопши пятнистой. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2008; 4: 3-6.
7. Мингажаева А.М., Баширова Р.М., Усманов Ю.И. *Растения рода Вирлеум (рекомендации по введению в культуру)*. Издание Башкирского университета; 2002.
8. Канунникова Ю.С., Джавахян М.А. Разработка технологии получения володушки золотистой экстракта сухого. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2014; 7: 65-6.
9. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть первая. Москва; Гриф и К; 2012.
10. Скакун Н.П., Олейник А.Н. Сравнительное действие атропина и метацина на внешнесекреторную функцию печени. *Фармакология и токсикология*. 1967; 30(3): 334.
11. Белоусов Ю.Б. *Общая и частная клиническая фармакокинетика*. Москва; Ремедиум; 2006.
12. Полунина Т.Е., Маев И.В. Медикаментозные гепатиты. *Фарматека*. 2006; 12: 127.
13. *Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей*. Москва; ООО «Издательский дом «М-Вести»; 2002.
14. Карузина И.И., Бачманова Г.И., Менгазетдинов Д.Э., Мясоедова К.Н., Жихарева В.О., Кузнецова Г.И., Арчаков А.И. Выделение и свойства цитохрома P₄₅₀ из микросом печени кроликов. *Биохимия*. 1979; 6: 1049-57.
15. Авдеев В.Г. Методы определения концентрации белка. *Вопросы медицинской химии*. 1977; 4: 562-71.
16. Omura T., Sato R. The carbon monoxide-binding pigment. *Journal Biological Chemistry*. 1964; 7: 2370-8.
1. Bueverov A.O. Drug-induced hepatic disorders. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. Gastroenterologiya*. 2012; 3: 107-10. (in Russian)
2. Polunina T.E. Diagnostics and tactics of maintaining patients with medicinal damages of a liver. *Trudnyy patsient*. 2013; 11 (4): 15-21. (in Russian)
3. Zuckerman J.M., Qamar F., Bono B.R. Review of macrolides (azithromycin, clarithromycin), ketolids (telithromycin) and glycylicylines (tigecycline). *Medical Clinics of North America*. 2011; Vol. 95: 761–91.
4. Loginov A.F., Butorova L.I., Loginov V.A. Drug-induced hepatic disorders: diagnostics, treatment. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. Gastroenterologiya*. 2016; 11: 721–7. (in Russian)
5. Reyzis A.R., Borzakova S.N., Aksenova V.A. Drug-induced hepatic disorders - a current problem of the modern medicine. *Gastroenterologiya*. 2010; 3: 49-54. (in Russian)
6. Krepkova L.V., Shkarenkov A.A., Sokol'skaya T.A. The experimental and clinical studying of phytomedicines from a thistle spotty. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*. 2008; 4: 3-6. (in Russian)
7. Mingazhaeva A.M., Bashirova R.M., Usmanov Yu.I. *Sort plants Bupleurum (recommendations about introduction to culture)*. [Rasteniya roda Bupleurum (rekomentatsii po vvedeniyu v kul'turu)]. Edition of the Bashkir university; 2002. (in Russian)
8. Kanunnikova Yu.S., Dzhavahyan M.A. Development of technology of receiving thoroughwax (*Bupleurum aureum*) extract dry. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*. 2014; 7: 65-6. (in Russian)
9. *Guide to carrying out preclinical researches of pharmaceuticals. Part one. [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv]*. CHast' pervaya. Moscow; Grif i K; 2012. (in Russian)
10. Skakun N.P., Olejnik A.N. Comparative effect of atropine and methacinum on secretory function of a liver. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1967; 30(3): 334. (in Russian)
11. Belousov Yu.B. *Common and private clinical pharmacokinetic [Obshchaya i chastnaya klinicheskaya farmakokinetika]*. Moscow; Remedium; 2006. (in Russian)
12. Polunina T.E., Maev I.V. Medicamentous hepatitis. *Farmateka*. 2006; 12: 127. (in Russian)
13. *Diseases of a liver and biliary tract: The management for doctors [Bolezni pecheni i zhelcheyvodyashchikh putey: Rukovodstvo dlya vrachey]*. 2002. Moscow; LLC M-Vesti Publishing House; 2002. (in Russian)
14. Karuzina I.I., Bachmanova G.I., Mengazetdinov D.E., Myasoedova K.N., Zhikhareva V.O., Kuznetsova G.I., Archakov A.I. Selection enzymes cytochrome P450 from microsomas of a liver of rabbits. *Bio-khimiya*. 1979; 6: 1049-57. (in Russian)
15. Avdeev V.G. Methods of definition of concentration of protein. *Voprosy meditsinskoy khimii*. 1977; 4: 562-71. (in Russian)
16. Omura T., Sato R. The carbon monoxide-binding pigment. *Journal Biological Chemistry*. 1964; 7: 2370-8.

Сведения об авторах:

Стрелкова Людмила Борисовна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела медико-биологических проблем НИЦ БМТ ФГБНУ «Всероссийский НИИ лекарственных и ароматических растений»;

Курманова Елена Николаевна, науч. сотр. отдела экспериментальной и клинической фармакологии Центра медицины ФГБНУ «Всероссийский НИИ лекарственных и ароматических растений»;

Ферубко Екатерина Владимировна, канд. мед. наук, зав. отделом экспериментальной и клинической фармакологии Центра медицины ФГБНУ «Всероссийский НИИ лекарственных и ароматических растений», e-mail: eferubko@yandex.ru;

Панина Марина Ивановна, доктор мед. наук, проф., руководитель Центра медицины ФГБНУ «Всероссийский НИИ лекарственных и ароматических растений».