



Н. І. Гарліцька, ORCID: 0000-0002-8553-7434

Л. А. Бойко, ORCID: 0000-0001-5052-5604

Д. О. Польовий, ORCID: 0000-0002-1036-9763

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ГЕПАТОТОКСИЧНИЙ ВПЛИВ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ІЗОНІАЗИДУ, РИФАМПІЦИНУ І ПІРАЗИНАМІДУ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Вступ. Більшість препаратів, що використовуються для лікування туберкульозу, є потенційними гепатотоксичними агентами.

Мета дослідження – дослідити гепатотоксичний вплив поєднаного застосування ізоніазиду, рифампіцину і піразинаміду в щурів різних вікових груп шляхом оцінювання біохімічних показників функціонального стану печінки.

Методи дослідження. Експериментальні дослідження проведені на 54-х білих безпородних щурах-самцях трьох вікових періодів: статевонезрілих, статевозрілих і старечих. Ізоніазид (далі – ІНГ), Рифампіцин (далі – РИФ) і Піразинамід (далі – ПЗА) тварини отримували щоденно інтрагастрально в дозі 30 мг/кг, 75 мг/кг і 160 мг/кг маси тіла тварини відповідно протягом 14-ти діб. У сироватці крові та в гомогенаті печінки вивчали активність аланінамінотрансферази (далі – АлАТ), аспартатамінотрансферази (далі – АсАТ) і лужної фосфатази (далі – ЛФ) та обчислювали коефіцієнт де Рітіса.

Результати й обговорення. Встановлено вірогідне ($p < 0,05$) зростання активності амінотрансфераз і ЛФ у сироватці крові тварин усіх вікових груп, які отримували ІНГ, РИФ і ПЗА. У статевонезрілих щурів активність АлАТ і АсАТ збільшилась на 87 і 130 %, у статевозрілих – на 45 і 73 %, у старечих – на 60 і 148 % відповідно порівняно з контрольною групою. У тканині печінки спостерігалось вірогідне ($p < 0,05$) зниження активності амінотрансфераз і ЛФ після поєднаного введення ІНГ, РИФ і ПЗА, що свідчить про цитоліз гепатоцитів і порушення білоксинтезувальної функції печінки. Найбільше значення коефіцієнта де Рітіса встановлено у старечих тварин за поєднаного застосування ІНГ, РИФ та ПЗА, даний показник становив 0,9, що в 1,6 раза вище за норму.

Висновки. Поєднане введення протитуберкульозних препаратів призвело до вірогідного ($p < 0,05$) підвищення амінотрансфераз та ЛФ у сироватці крові та їх зниження у тканині печінки щурів усіх вікових груп. У тварин усіх вікових груп значення індексу де Рітіса нижче за 1, що свідчить про переважання цитолітичного характеру uszkodження гепатоцитів. Найбільш вразливими до гепатотоксичного поєднаного впливу ІНГ, РИФ і ПЗА тваринами виявились щури молодого та старечого віку.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: Ізоніазид; Рифампіцин; Піразинамід; гепатотоксичність; вікові групи щурів.

ВСТУП. Туберкульоз залишається серед основних захворювань сьогодення і посідає 13-е місце серед найсмертоносніших хвороб у світі [1]. Третина населення нашої планети інфікована бактеріями *Mycobacterium TB*, а Україна посідає 2-ге місце в Європі за швидкістю поширення туберкульозу [1; 2].

Більшість препаратів першого ряду, що використовуються для лікування туберкульозу, є потенційними гепатотоксичними агентами [3–5]. Сучасні схеми лікування були адаптовані для скорочення тривалості лікування та підвищення терапевтичної ефективності туберкулостатиків [6]. Однак гепатотоксичність препаратів для протитуберкульозної терапії спричиняє

занепокоєння в новітній медицині. Встановлено, що лікування туберкульозу призводить до гепатотоксичності [3; 6; 7], це спричинило припинення терапії в 11 % пацієнтів [6; 8]. Ушкодження печінки, індуковане протитуберкульозними препаратами, є серйозною побічною реакцією зі значною захворюваністю, навіть смертністю, як у дорослих, так і в дітей [9; 10].

Поєднання Ізоніазиду, Рифампіцину та Піразинаміду вважається одним із найефективніших методів лікування туберкульозу [3; 5]. Ізоніазид (далі – Тубазид, ІНГ) – протитуберкульозний препарат, гідразид ізонікотинової кислоти, окрім позитивного фармако-терапевтичного ефекту, зумовлює токсичний вплив на печінку, нервову систему, кардіо- й системну гемодинаміку [2; 11; 12].

© Н. І. Гарліцька, Л. А. Бойко, Д. О. Польовий, 2026

Гепатотоксичний вплив препарату спричинений реактивними метаболітами: ацетилізоніазидом, гідразинном, моноацетилгідразинном (ацетилгідразинном). Метаболізм ацетилгідразину за участю мікосомальних монооксигеназ спричиняє гепатотоксичну дію внаслідок ковалентного зв'язування ацетильних груп з білками печінки [7; 12].

Рифампіцин (далі – РИФ) – напівсинтетичний антибіотик групи рифаміцину, протитуберкульозний препарат першого ряду. Даний препарат є потужним індуктором дії цитохрому Р450 та посилює ковалентне зв'язування реактивних метаболітів ацетилгідразину з макромолекулами клітин печінки, що призводить до пошкодження гепатоцитів [3; 13; 14]. Гепатотоксичність РИФ також зумовлена утворенням токсичних метаболітів унаслідок його деацетилювання в печінці [2; 6; 7].

Піразинамід (далі – ПЗА) – протитуберкульозний препарат, який є похідним піразину. Препарат метаболізується переважно в печінці, перетворюючись на піразинову кислоту (токсичний метаболіт) за участю амідази [6; 15; 16]. Гепатотоксичність ПЗА залежить від дози, особливо за добових доз понад 40 мг/кг, а ступінь гепатотоксичності препарату корелює з його печінковим метаболізмом, що свідчить про прямий токсичний ефект [16]. Встановлено, що для ІНГ зазвичай переважає ідіосинкратичний механізм ураження печінки, а для ПЗА – дозозалежний [10].

Протитуберкульозні препарати становлять 17 % усіх випадків ураження печінки, спричиненого лікарськими засобами [2; 3]. Під час лікування туберкульозу тривале застосування протитуберкульозних препаратів неминуче, тому в пацієнтів виникають побічні реакції, які різняться за частотою виникнення та клінічною вираженістю [2; 5; 8]. Згідно з науковими дослідженнями *in vitro* [6], ІНГ, РИФ і ПЗА посилюють гепатотоксичну дію один одного, хоча основні механізми ураження печінки, спричинені поєднанням цих протитуберкульозних препаратів, натеper залишаються не досить вивченими.

Одним із факторів ризику гепатотоксичності протитуберкульозних препаратів є похилий вік [8]. Для встановлення безпечніших рекомендацій щодо лікування та терапевтичного дозування для людей похилого віку необхідне краще розуміння фармакокінетики та токсичності туберкулостатиків у віковому аспекті.

Мета дослідження – дослідити гепатотоксичний вплив поєднаного застосування

Ізоніазиду, Рифампіцину та Піразинаміду в щурів різних вікових груп шляхом оцінювання біохімічних показників функціонального стану печінки.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експериментальні дослідження проведені на 54-х білих безпородних щурах-самцях трьох вікових періодів: статевонезрілих (2-місячні тварини масою 90–110 г) – I вікова група, статевозрілі (6-місячні тварини масою 170–180 г) – II вікова група, старечі (тварини 18-місячного віку масою 270–290 г) – III вікова група, які утримувались на стандартному раціоні віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського.

Утримання тварин та дослідження проводилися відповідно до Закону України № 249 від 1 березня 2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» і положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та наукових цілей [8]. Дослідження схвалено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 76 від 15 січня 2024 р.).

Експериментальне ураження щурів здійснювалось за умов поєднаного введення протитуберкульозних препаратів. Ізоніазид (ІНГ), Рифампіцин (РИФ) і Піразинамід (ПЗА) тварини отримували щоденно інтрагастралью у формі водного розчину в дозі 30, 75 і 160 мг/кг маси тіла тварини відповідно протягом 14-ти діб. У дослідженні використовували протитуберкульозні препарати виробництва ПрАТ «НВЦ “Борщагівський ХФЗ”» (Україна). Дози препаратів обрано згідно з інструкцією до їх використання та з урахуванням коефіцієнта видової чутливості Ю. Р. Риболовлева, його методу перерахунку дози для людини на дозу для щура.

Дослідні тварини кожного вікового періоду були поділені на три групи по 6 тварин у кожній: 1-ша – тварини інтактного контролю (далі – ІК); 2-га – тварини, які отримували ІНГ і РИФ; 3-тя – тварини, які отримували ІНГ, РИФ і ПЗА.

Евтаназію тварин проводили з використанням тіопенталу натрію (60 мг/кг) на 14-ту добу після останнього введення препаратів. Дослідженням піддавали гомогенат печінки та сироватку крові. Кров забирали із серця щура, центрифугували за 3 000 об/хв протягом 30 хв. Одержану сироватку крові (надосадову рідину) використовували для

проведення досліджень. Печінку масою 250 мг використовували для отримання гомогенату за допомогою гомогенізатора "Silent Crusher S" після попередньої перфузії із 2,5 мл фізіологічного розчину.

Прояв гепатотоксичності протитуберкульозних препаратів оцінювали за активністю аланінамінотрансферази (далі – АлАТ), аспартатамінотрансферази (далі – АсАТ) та лужної фосфатази (далі – ЛФ) за допомогою тест-наборів «Філісіт-Діагностика» (Україна) і обчислювали коефіцієнт де Рітіса (співвідношення АсАТ/АлАТ).

Статистичний аналіз результатів експерименту здійснювали із застосуванням програми "Statistica 12.0". Для оцінювання отриманих даних обчислювали середнє значення, стандартне відхилення, дисперсію та інші статистичні показники. Достовірність відмінностей між досліджуваними групами визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента. Різницю між показниками вважали статистично значущою за $p < 0,05$ [17].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Гепатотоксичний вплив протитуберкульозних лікарських засобів спричинений тим, що метаболізм даних препаратів відбувається в печінці. Надходження туберкулостатиків до організму та їх подальше біотрансформування можуть зумовлювати структурно-функціональні зміни гепатоцитів, зокрема розвиток білкової та жирової інфільтрації [2; 8]. Одним із наслідків таких порушень є надходження внутрішньоклітинних ензимів у кров'яне русло та підвищенням їхньої активності. До основних ферментативних показників стану печінкової тканини належать: АлАТ, АсАТ та ЛФ [18; 19].

Амінотрансферази, або трансамінази, – це група ферментів, які забезпечують перенесення аміногруп між амінокислотами

й α -кетокислотами [9]. Зміна активності АлАТ і АсАТ у плазмі або сироватці крові має велике діагностичне значення, оскільки свідчить про порушення проникності клітинних мембран гепатоцитів [18; 20]. З огляду на зазначене ми досліджували активність амінотрансфераз у сироватці крові та печінковій тканині щурів різного віку після поєданого впливу досліджуваних протитуберкульозних препаратів.

АлАТ є більш специфічним ензимом для цитоплазми клітин печінки, за медикаментозного гепатоцелюлярного ушкодження його активність підвищується сильніше, ніж АсАТ [20]. Нами встановлено вірогідне ($p < 0,05$) зростання активності АлАТ (табл. 1) у сироватці крові тварин усіх вікових груп, які отримували ІНГ, РИФ та ПЗА. На 14-ту добу дослідження у статевонезрілих щурів активність АлАТ збільшилась на 68 % за ураження ІНГ і РИФ, у статевозрілих – на 19 %, у старечих – на 42 % порівняно з контрольною групою.

Найвищим даний показник був у щурів І вікової групи, які отримували ІНГ, РИФ та ПЗА, він становив 187 % у сироватці крові в порівнянні із групою інтактного контролю ($p < 0,05$). Найменш чутливими виявились зрілі тварини, яким водили протитуберкульозні препарати, даний показник у них перевищував норму в 1,4 раза.

На відміну від сироватки крові, у тканині печінки спостерігалось вірогідне ($p < 0,05$) зниження активності АлАТ після введення ІНГ, РИФ і ПЗА (табл. 1), що свідчить про цитоліз гепатоцитів і порушення білоксинтезуючої функції печінки. Найбільші зміни спостережено в печінці старечих щурів унаслідок поєданого введення протитуберкульозних препаратів – активність АлАТ зменшилась на 47 %, тоді як у статевонезрілих – на 44 %, у статевозрілих – на 27 %

Таблиця 1 – Активність АлАТ у сироватці крові (мкмоль/л·год) та печінці (мкмоль/кг · год) щурів після введення протитуберкульозних препаратів ($M \pm m$; $n = 54$)

Група тварин	Вікова група тварин		
	Статевонезрілі	Статевозрілі	Старечі
Сироватка крові			
ІК	$0,87 \pm 0,06$	$1,46 \pm 0,11$	$1,44 \pm 0,08$
ІНГ + РИФ	$1,46 \pm 0,12^*$	$1,74 \pm 0,09$	$2,04 \pm 0,10^*$
ІНГ + РИФ + ПЗА	$1,63 \pm 0,11^*$	$2,11 \pm 0,13^*$	$2,31 \pm 0,12^*$
Печінка			
ІК	$2,33 \pm 0,12$	$3,07 \pm 0,13$	$2,68 \pm 0,11$
ІНГ + РИФ	$1,68 \pm 0,08^*$	$2,41 \pm 0,11^*$	$1,83 \pm 0,09^*$
ІНГ + РИФ + ПЗА	$1,34 \pm 0,11^*$	$2,23 \pm 0,08^*$	$1,42 \pm 0,10^*$

Примітка. Тут і в наступних таблицях: * – вірогідні зміни між показником інтактного контролю та тваринами, яким вводили протитуберкульозні препарати ($p < 0,05$).

порівняно із тваринами інтактного контролю.

Зазначене зростання активності АЛАТ у сироватці крові тварин різних вікових груп після введення ІНГ, РИФ і ПЗА значно перевищує її активність у печінці. Це може бути пов'язано з ушкодженням мембран гепатоцитів під впливом реактивних метаболітів ІНГ, РИФ і ПЗА, які здатні ковалентно зв'язуватися з макромолекулами печінки. Дані зміни спричиняють вихід внутрішньоклітинного ензиму АЛАТ в системний кровообіг дослідних тварин, що й зумовлює підвищення його активності в сироватці крові.

Нами досліджено активність АсАТ, що є маркером цитолітичного ушкодження клітин печінки (табл. 2). У сироватці крові дослідних тварин, яким вводили ІНГ і РИФ, активність АсАТ підвищувалась протягом експерименту та становила 193 % у тварин молодого віку, 136 % – у тварин зрілого віку, 201 % – у тварин старечого віку щодо контрольних тварин ($p < 0,05$). Поєднане введення трьох туберкулостатиків спричинило більш виражене підвищення активності досліджуваного ензиму в сироватці крові всіх дослідних тварин порівняно з показниками АсАТ за застосування ІНГ і РИФ. Виявлені зміни можуть свідчити про потенціювання гепатотоксичного впливу препаратів

унаслідок їх комбінованого введення, що узгоджується з літературними даними [6].

На 14-ту добу дослідження у тканині печінки щурів, після поєднаного введення протитуберкульозних препаратів, спостерігалось зниження активності АсАТ у статевонезрілих тварин в 1,7 раза, у статевозрілих – в 1,6 раза, у старечих тварин – в 1,9 раза від рівня тварин інтактного контролю ($p < 0,05$). Найбільш вразливою до поєднаної дії ІНГ, РИФ і ПЗА віковою групою виявилися старечі тварини, що вказує на найглибше порушення в них білоксинтезуючої функції печінки та підвищену вразливість гепатоцитів до медикаментозного впливу з віком.

Зниження активності даного ферменту в печінці щурів різного віку, імовірно, свідчить про пригнічення процесу його синтезу та переамінування аспартату, відповідно відбувається гальмування інтенсивності перебігу циклу трикарбонових кислот і незначний вихід ензимних білків із гепатоцитів у кров.

Нами досліджено показник функціонального стану гепатобіліарної системи – лужну фосфатазу (далі – ЛФ). Зміна активності даного ензиму може характеризувати ступінь порушення функцій печінки [19]. Згідно з результатами дослідження встановлено підвищення активності ЛФ у сироватці крові тварин усіх вікових категорій після

Таблиця 2 – Активність АсАТ в сироватці крові (мкмоль/л·год) та печінці (мкмоль/кг · год) щурів після введення протитуберкульозних препаратів ($M \pm m$; $n = 54$)

Група тварин	Вікова група тварин		
	Статевонезрілі	Статевозрілі	Старечі
Сироватка крові			
ІК	0,61 $\pm$ 0,05	0,67 $\pm$ 0,06	0,84 $\pm$ 0,07
ІНГ + РИФ	1,18 $\pm$ 0,07*	0,91 $\pm$ 0,08*	1,69 $\pm$ 0,10*
ІНГ + РИФ + ПЗА	1,40 $\pm$ 0,11*	1,16 $\pm$ 0,10*	2,08 $\pm$ 0,12*
Печінка			
ІК	1,24 $\pm$ 0,08	2,46 $\pm$ 0,09	2,38 $\pm$ 0,08
ІНГ + РИФ	0,87 $\pm$ 0,06*	1,73 $\pm$ 0,06*	1,54 $\pm$ 0,06*
ІНГ + РИФ + ПЗА	0,73 $\pm$ 0,07*	1,58 $\pm$ 0,07*	1,25 $\pm$ 0,05*

Таблиця 3 – Активність ЛФ в сироватці крові (ммоль/л · год) та печінці (ммоль/кг · год) щурів після введення протитуберкульозних препаратів ($M \pm m$; $n = 54$)

Група тварин	Вікова група тварин		
	Статевонезрілі	Статевозрілі	Старечі
Сироватка крові			
ІК	10,43 $\pm$ 0,19	11,53 $\pm$ 0,20	10,82 $\pm$ 0,21
ІНГ + РИФ	16,85 $\pm$ 0,24*	18,16 $\pm$ 0,23*	19,17 $\pm$ 0,22*
ІНГ + РИФ + ПЗА	18,43 $\pm$ 0,22*	20,06 $\pm$ 0,22*	20,54 $\pm$ 0,24*
Печінка			
ІК	14,84 $\pm$ 0,20	15,36 $\pm$ 0,22	15,11 $\pm$ 0,25
ІНГ + РИФ	11,47 $\pm$ 0,21*	11,52 $\pm$ 0,19*	11,14 $\pm$ 0,22*
ІНГ + РИФ + ПЗА	10,16 $\pm$ 0,19*	10,81 $\pm$ 0,20*	9,48 $\pm$ 0,21*

надходження до їхнього організму протитуберкульозних препаратів (табл. 3), що зумовлено вивільненням ферменту з пошкоджених клітин печінки, а також її індуктивним синтезом у жовчних каналцях.

Уведення в організм статевонезрілих тварин ІНГ, РИФ і ПЗА призвело до вірогідного підвищення в 1,8 раза активності ЛФ в сироватці крові, у зрілих тварин – в 1,7 раза, у старечих – в 1,9 раза порівняно з інтактним контролем ($p < 0,05$). У тканині печінки щурів молодого віку даний показник знизився на 23 % в умовах уведення ІНГ і РИФ на 14-ту добу експерименту, у щурів зрілого віку – на 25 %, у щурів старечого віку – на 26 % щодо норми ($p < 0,05$).

Найнижчий показник активності лужної фосфатази в печінці нами встановлено у тварин старечого віку за поєднаної дії протитуберкульозних препаратів на організм, він становив $(9,48 \pm 0,21)$ ммоль/кг · год, що в 1,6 раза нижче за норму. Зазначені зміни динаміки активності ЛФ можуть свідчити про розвиток процесів деструкції гепатоцитів і наявність холестатичного компонента ураження, що зумовлене порушенням структурно-функціональної організації печінки.

З метою оцінювання тяжкості ураження печінки нами розрахований коефіцієнт де Рітиса – співвідношення активності АсАТ до АлАТ, диференційовано характер пошкодження гепатоцитів [20]. Відомо, що за наявності запальних процесів у тканині печінки виявляється підвищення активності АлАТ і коефіцієнт де Рітиса знижується [20]. Однак у разі наявності некрозу клітин печінки зростає активність АсАТ, що спричиняє підвищення даного показника.

Після введення тваринам ІНГ і РИФ індекс де Рітиса збільшився в 1,2 раза в щурів молодого віку, в 1,1 раза – у щурів зрілого віку, в 1,4 раза – у щурів старечого віку порівняно з інтактним контролем. Найбільше значення даного показника встановлено у старечих тварин унаслідок застосування ІНГ, РИФ та ПЗА, він становив 0,9, що в 1,6 раза вище за норму. Це може вказувати на більш виражене залучення мітохондріальних структур гепатоцитів і важчий перебіг медикаментозного ураження печінки внаслідок вікових особливостей.

Значення індексу де Рітиса в усіх досліджуваних групах є нижчим за 1. Це свідчить про цитолітичне ушкодження клітин печінки, яке характерне для гепатотоксичної дії протитуберкульозних препаратів. Результати дослідження гепатотоксичного впливу поєднаного застосування ІНГ, РИФ та ПЗА можуть бути використанні для поглибленого розуміння механізмів медикаментозного ураження печінки та вдосконалення методів його профілактики.

ВИСНОВКИ. 1. Поєднане введення протитуберкульозних препаратів призвело до підвищення амінотрансфераз у сироватці крові та їх зниження в печінці щурів усіх вікових груп. Це вказує на порушення функціонального стану гепатоцитів і зміну внутрішньоклітинного ферментного обміну.

2. Підвищення активності ЛФ в сироватці крові на тлі її зниження в печінковій тканині тварин різного віку свідчить про дисфункцію гепатобіліарної системи та наявність холестатичного компонента ураження печінки.

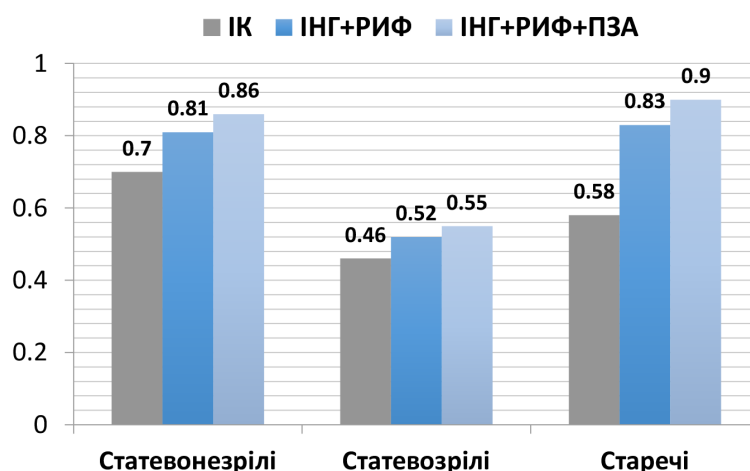


Рис. 1. Індекс де Рітиса (АсАТ/АлАТ) у сироватці крові щурів після введення протитуберкульозних препаратів

3. У всіх досліджуваних групах тварин значення індексу де Рітіса нижче за 1, що свідчить про переважання активності АЛАТ над АСАТ. Виявлені зміни вказують на цитолітичний характер ушкодження гепатоцитів, зумовленого впливом реактивних метаболітів протитуберкульозних препаратів.

4. Найбільш вразливими до гепатотоксичного впливу ІНГ, РИФ і ПЗА виявились щурі молодого та старечого віку, що вказує на вікову залежність реакції печінки на протитуберкульозні препарати.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ (ДЖЕРЕЛО ФІНАНСУВАННЯ): Не було використано зовнішніх джерел фінансування.

ВІДПОВІДНІСТЬ МАТЕРІАЛІВ СТАТТІ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ НОРМАМ БІОЕТИКИ (ПРОТОКОЛ КОМІСІЇ З БІОЕТИКИ): Дослідження проведено відповідно до етичних вимог Гельсінської декларації та схвалено Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 76 від 15 січня 2024 р.).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2025. Retrieved from: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2025>
- Abbaspour, F., Hasannezhad, M., Khalili, H., Seyed Alinaghi, S., & Jafari, S. (2024). Managing hepatotoxicity caused by anti-tuberculosis drugs: A comparative study of approaches. *Arch Iran Med*, 27 (3), 122–126. <https://doi.org/10.34172/aim.2024.19>
- Abbara, A., Chitty, S., Roe, J. K., Ghani, R., Collin, S. M., Ritchie, A., & Kon, O. M. (2017). Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: A retrospective study from a large TB centre in the UK. *BMC Infect. Dis*, 17, 231. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2330-z>
- Devvarbhavi, H., Patil, M., Reddy, V. V., Singh, R., Joseph, T., & Ganga, D. (2018). Drug-induced acute liver failure in children and adults: results of a single-centre study of 128 patients. *Liver International*, 38, 1322–1329. <https://doi.org/10.1111/liv.13662>
- hao, H., Wang, Y., Zhang, T., Wang, Q., & Xie, W. (2020). Drug-induced liver injury from anti-tuberculosis treatment: A retrospective cohort study. *Med Sci Monit*, 26, e920350. <https://doi.org/10.12659/MSM.920350>
- Goh, Z. H., Tee, J. K., & Ho, H. K. (2020). An evaluation of the in vitro roles and mechanisms of silibinin in reducing pyrazinamide- and isoniazid-induced hepatocellular damage. *Int J Mol Sci*, 21 (10), 3714. <https://doi.org/10.3390/ijms21103714>
- Shih, T. Y., Ho, S. C., Hsiung, C. H., Huang, T. Y., & Hu, O. Y. (2013). Selected pharmaceutical excipient prevent isoniazid and rifampicin induced hepatotoxicity. *Curr Drug Metab*, 14 (6), 720 TB centre 8. <https://doi.org/10.2174/1389200211314060008>
- Ramappa, V., & Aithal, G. P. (2013). Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management. *J. Clin. Exp. Hepatol*, 3, 37–49. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2012.12.001>
- Koper, K., Han, S. W., Pastor, D. C., Yoshikuni, Y., & Maeda, H. A. (2022). Evolutionary origin and functional diversification of aminotransferases. *J Biol Chem*, 298 (8), 102122. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102122>
- Yew, W. W., Chang, K. C., & Chan, D. P. (2018). Oxidative stress and first-line antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*, 62 (8), e02637–17. <https://doi.org/10.1128/AAC.02637-17>
- Gegia, M., Winters, N., Benedetti, A., Van Soolingen D., & Menzies D. (2017). Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 17 (2), 223–234.
- He, X., Song, Y., Wang, L., & Xu, J. (2020). Protective effect of pyrrolidine dithiocarbamate on isoniazid/rifampicin-induced liver injury in rats. *Molecular Medicine Reports*, 21, 463–469. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10817>
- Muda, M. R., Harun, S. N., Syed Sulaiman, S. A., & Sheikh Ghadzi, S. M. (2022). Population pharmacokinetics analyses of rifampicin in adult and children populations: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*, 88 (7), 3132–3152. <https://doi.org/10.1111/bcp.15298>
- Seijger, C., Hoefsloot, W., Bergsma-de Guchteneire, I., Te Brak, L., van Ingen, J., Kuipers, S., & van Crevel, R. (2019). High-dose rifampicin in tuberculosis:

ВНЕСОК КОЖНОГО З АВТОРІВ ЗГІДНО З ТАКСОНОМІЄЮ CREDIT: Н. І. Гарлицька – розробка дизайну дослідження, написання тексту, обговорення результатів; Л. А. Бойко – формування концепції дослідження, проведення огляду літератури; Д. О. Польовий – аналіз і обговорення результатів.

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО НАЯВНОСТІ/ВІДСУТНОСТІ КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: Конфлікт інтересів відсутній.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОРИСТАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ: Автори рукопису засвідчують, що у процесі проведення дослідження та підготовки цього рукопису не використовували жодних інструментів або сервісів генеративного штучного інтелекту для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту “GAIDeT” (Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy, 2025 р.). Усі етапи роботи – від концептуалізації до фінального редагування – виконані без залучення генеративного штучного інтелекту, суто авторами.

Experiences from a Dutch tuberculosis centre. *PLoS One*, 3, e0213718. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213718>

15. Chang, K. C., Leung, C. C., Yew, W. W., Lau, T. Y., & Tam, C. M. (2008). Hepatotoxicity of pyrazinamide: Cohort and case-control analyses. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med*, 177, 1391–1396. <https://doi.org/10.1164/rccm.200802-355OC>

16. Hussain, Z., Zhu, J., & Ma, X. (2021). Metabolism and hepatotoxicity of pyrazinamide, an antituberculosis drug. *Drug Metab Dispos*, 49 (8), 679–682. <https://doi.org/10.1124/dmd.121.000389>

17. Eroğlu, Ö., & Yuksel, S. (2019). Statistical method selection in medical research. *Soc. Sci. Stud. J*, 29 (5), 364–371.

18. Koper, K., Han, S. W., Pastor, D. C., Yoshikuni, Y., & Maeda, H. A. (2022). Evolutionary origin and functional diversification of aminotransferases. *J Biol Chem*, 298 (8), 102122. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102122>

19. Makris, K., Mousa, C., & Cavalier, E. (2023). Alkaline phosphatases: biochemistry, functions, and measurement. *Calcif Tissue Int*, 112 (2), 233–242. <https://doi.org/10.1007/s00223-022-01048-x>

20. Shaikh, S. M., Varma, A., Kumar, S., Acharya, S., Patil, R. (2024). Navigating disease management: A comprehensive review of the De Ritis ratio in clinical medicine. *Cureus*, 16 (7), e64447. <https://doi.org/10.7759/cureus.64447>

Адреса для листування: burmas@tdmu.edu.ua

N. I. Garlitska, L. A. Boyko, D. O. Poliovyi
IVAN HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

HEPATOTOXIC EFFECT OF THE COMBINED USE OF ISONIAZID, RIFAMPICIN, AND PYRAZINAMIDE IN RATS OF DIFFERENT AGE GROUPS

Summary

Introduction. Ukraine takes the second place in Europe in terms of the rate of TB's spread. Most drugs used to treat tuberculosis are potential hepatotoxic agents.

The aim of the study – to investigate the hepatotoxic effect of the combined administration of isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide in rats of different age groups by assessing biochemical parameters of liver functional status.

Research Methods. The animals of different age groups received isoniazid (INH), rifampicin (RIF), and pyrazinamide (PZA) daily by intragastric administration at doses of 30 mg/kg, 75 mg/kg, and 160 mg/kg body weight respectively, during 14 days. The activities of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and alkaline phosphatase (ALP) were determined in blood serum and liver homogenate, and the De Ritis ratio was calculated.

Results and Discussion. A statistically significant ($p < 0,05$) increase in blood serum aminotransferase and ALP activities were established in animals of all age groups that received INH, RIF, and PZA. In the immature rats, ALT and AST activities increased by 87 and 130 %, respectively, in the mature rats – by 45 and 73 %, and in the senior rats – by 60 and 148 % respectively in comparison with the control group. In liver tissue, a statistically significant ($p < 0,05$) decrease in aminotransferase and ALP activities were observed following the combined administration of INH, RIF, and PZA, indicating hepatocyte cytolysis and impaired protein-synthetic function of the liver. The highest De Ritis ratio was established in the senior animals receiving by the combined administration of drug. Its value was 0,9, which was 1,6 times higher than the normal value.

Conclusions. The combined administration of anti-tuberculosis drugs resulted in a statistically significant ($p < 0,05$) increase aminotransferase and ALP activities in blood serum and their decrease in the liver tissue of rats of all age groups. In animals of all age groups, the De Ritis ratio was below 1. The most vulnerable animals to the hepatotoxic combined effects of ING, RIF, and PZA were immature and senior rats.

KEY WORDS: Isoniazid; Rifampicin; Pyrazinamide; hepatotoxicity; age groups of rats.

Дата першого надходження статті до видання: 04.08.2026
Дата прийняття статті до друку після рецензування: 10.09.2026
Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.09.2026