

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ СТИМУЛЯТОРА СПЕРМАТОГЕНЕЗУ — КАТІАЗИНУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАРАЦЕТАМОЛ-ІНДУКОВАНОЇ ПАТОЛОГІЇ ПЕЧІНКИ*

Кудря М. Я., Мельниківська Н. В., Устенко Н. В., Павленко Т. О., Лалименко О. С.,
Палагіна І. А., Дегтярьова А. Л., Іващенко А. Д.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
lab-tox@ukr.net

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ГГТ — гаммаглутамілтрансфераза

ДК — дієнові кон'югати

МУП — медикаментозне ураження печінки

М.т. — маса тіла

ТБКАС — активні сполуки, що реагують з тіобарбітуровою кислотою

ПЧ — протромбіновий час

SH — сульфгідрильні групи

Токсичний гепатит — одне з небезпечних захворювань печінки, яке за сучасними уявленнями вважається епідемією 21 сторіччя. Серед етіологічних факторів, що сприяють розвитку токсичних уражень печінки, особливу та окрему роль відіграють фармакологічні препарати. За останні 60 років зібрано багато інформації щодо існування медикаментозних уражень печінки (МУП). У США у 2,5–3% всіх випадків гострої жовтухи причиною є МУП, в Європі цей показник складає 3–4% [1]. Згідно інших статистичних даних тільки від побічних ефектів застосування медичних препаратів у світі

щорічно страждає 1 млн осіб, з яких понад 180 тис. гине [2]. В країнах Європи та США гострі гепатотоксичні реакції, що розвиваються внаслідок дії фармацевтичних засобів, є основною причиною трансплантації печінки [3]. Наприклад у США найбільш поширеною причиною гострої печінкової недостатності є МУП, що складає від 1/3 до 1/2 від усіх випадків, основна доля яких є наслідком негативного впливу ацетамінофену або парацетамолу [4].

Останнім часом проблема токсичного ураження печінки лікарськими засобами набула актуальності у зв'язку з тим, що біль-

*Дослідження виконано в лабораторії токсикології та гігієнічного регламентування лікарських засобів ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» у межах НДР «Визначення плейотропного ефекту похідного камфорої кислоти — стимулятора сперматогенезу» (№ держреєстрації 0114U001204).

Установою, що фінансує роботу, є НАМН України.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано у статті, відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 19.11.2015.

шість фармакологічної номенклатури знаходиться у вільному доступі для населення, тобто відпускається з аптечної мережі без рецепту. Проте пацієнти не завжди самостійно можуть врахувати побічну дію та взаємодію лікарських препаратів.

Між тим з року в рік розширюється спектр фармацевтичних препаратів, що здатні пошкоджувати печінку. Так, в 1991 році список гепатотоксикантів серед лікарських засобів нараховував 748 найменувань, в 1992 році — 808, на початок 2000-х років існували відомості відносно 1000 препаратів щодо їх негативної гепатотропності, й даний перелік постійно поповнюється [1]. За даними фармако-епідеміологічних досліджень токсичне ураження печінки, що викликано застосуванням лікарських препаратів, в середньому складає 4,2–5,3 % від усіх побічних реакцій, про які було повідомлено [2]. Проведені популяційні когортні дослідження виявили неоднорідність виникнення МУП серед європейського населення. Зокрема, частота патології печінки, що була наслідком негативного впливу лікарських засобів, серед населення Франції складає 14 випадків на 100 тис. населення або 0,014 %, тоді як у Швейцарії аналогічний показник у 100 разів більший, тобто 1,4 % [4]. Слід зазначити, що діагностика токсичних уражень печінки, що обумовлені застосуванням лікарських препаратів, становить певну складність. Завдяки значному антитоксичному потенціалу печінки, який здатний тривалий час нівелювати негативний вплив токсичних речовин, впродовж деякого часу відсутня наявна симптоматика патологічного процесу в органі. Крім того МУП дуже часто імітують захворювання печінки іншого ґенезу, що також значно ускладнює діагностику й тим самим відтерміновує специфічне лікування [5].

Незважаючи на існування достатньої

кількості гепатопротекторів, які в основному є препаратами рослинного походження, пошук лікарських засобів для корекції пошкодження печінки серед хімічних сполук не втрачає актуальності.

В ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» синтезовано оригінальну малотоксичну сполуку — похідну дикарбонової камфорної кислоти під назвою катіазин з вираженим сперматостимулюючим ефектом [6], який був встановлений за різних моделей патоспермій. Проведений віртуальний скринінг виявив велику ймовірність наявності у досліджуваної сполуки деяких інших видів біологічної активності, насамперед здатність чинити позитивний вплив на функціонування печінки за умов її ураження.

В попередніх дослідженнях [7–10] нами було виявлено гепатопротекторні властивості катіазину на моделях як гострого, так і більш тривалого токсичного тетрахлорметан-індукованого гепатиту.

Було встановлено, що за умов гострого токсичного гепатиту катіазин в дозах від 6 до 75 мг/кг маси тіла (м. т.) позитивно впливає на глікогенутворюючу та ліпідсинтетичну функції, сприяє нормалізації ферментативної активності і покращенню метаболічних процесів в печінці. Застосування катіазину в дозах 50 та 75 мг/кг м. т. в умовах тривалого токсичного гепатиту супроводжувалося відновленням функціональної активності гепатоцитів, покращенням дезінтоксикаційної функції печінки, активацією системи антиоксидантного захисту та нормалізацією ферментативної функції.

Отримані результати довели перспективність подальших досліджень щодо корекції катіaziном ураження печінки іншими токсикантами, зокрема парацетамолом, що й було метою даної роботи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на 56 безпородних щурах-самцях масою тіла 240–300 г з віварію ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», яких утримували у відповідності до «Загальних етичних принципів експери-

ментів на тваринах» (Україна, 2001) [11] на звичайному збалансованому раціоні та вільному доступі до води.

Тварин було розподілено на 4 групи — інтактний контроль, контроль з гепатитом та дві групи щурів, які для корекції патоло-

гії печінки отримували досліджувану сполуку — катіазин у дозах 10 та 50 мг/кг м. т.

Модель тривалого медикаментозного ураження печінки відтворено шляхом двотижневого щоденного введення парацетамолу у дозі 500 мг/кг м. т. Впродовж наступних двох тижнів гепатотоксикант вводили тричі на тиждень для підтримання патологічного процесу в органі. Досліджувану сполуку вводили перорально, починаючи з третього тижня за 1 годину до і через 2 після введення токсиканту та один раз на добу в інші дні. Експеримент тривав місяць, після чого тварин було знеживлено, отримано біологічний матеріал (цільна кров, сироватка і плазма крові, тканина печінки) та визначено деякі показники, що характеризують функціональний стан печінки.

Стан процесів вільнорадикального окиснення ліпідів визначали за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) у сироватці крові та гомогенаті печінки [12], активних сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБКАС), в цільній крові та гомогенаті печінки [13]. Антиоксидантний статус організму тварин оцінювали за вмістом відновленого глутатіону в крові [14], SH-груп в сироватці крові [15], активності каталази сироватки крові та гомогенату печінки [16]. Ферментативну функцію визначали за активністю одного з найбільш специфічних до пе-

чінки ферментів — гаммаглутамілтрансферази (ГГТ), яку визначали кінетичним методом [17]. Також досліджували рівень в сироватці крові β -ліпопротеїнів [18], для оцінювання стану вуглеводного обміну визначали вміст глюкози у крові за допомогою приладу «Eksan-g» та рівень глікогену у гомогенаті печінки [19].

Відомо, що патологія печінки часто супроводжується порушеннями в системі гомеостазу, у зв'язку з цим визначали протромбінний час (ПЧ), який є скринінговим тестом для оцінки зовнішнього каскаду згортання плазми [20].

В якості інтегрального показника, що характеризує структурні зміни печінки, визначали коефіцієнт маси органа (співвідношення маси печінки у міліграмах та ваги тварин у грамах).

Нормальність розподілу в рядах визначали з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Фактичний матеріал обчислювали методом варіаційної статистики із застосуванням параметричного t -критерію Ст'юдента [21]. Результати представлені у вигляді середнього арифметичного та його статистичної похибки $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$. Вірогідними вважали відмінності на рівні значущості $p < 0,05$ та близькими до статистично значущих при $0,05 < p < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При моделюванні медикаментозного ураження печінки не виявлено значних змін з боку прооксидантної системи у щурів. Зареєстровано лише значуще зростання концентрації ДК в сироватці крові щурів з гепатитом у порівнянні з інтактними тваринами (табл. 1).

Впродовж тривалого часу існувала думка щодо однієї з провідних ролей оксидативного стресу, як універсального пошкоджуючого чинника у формуванні патології печінки, обумовленої токсичною дією парацетамолу [22, 23]. Проте в останні часи з'явилися сумніви щодо істинності даного постулату [24]. Зокрема, за даними деяких дослідників [25] моделювання у щурів парацетамоліндукованої патології печінки в інших експе-

риментах також не призводило до підвищення вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ (концентрації ДК та ТБКАС) у тварин. Тобто на теперішній час патогенез ураження парацетамолом печінки залишається остаточно не з'ясованим, а існують лише припущення [22].

При проведенні корекції експериментального гепатиту катіазином змін показників прооксидантної системи не відмічено.

Таким чином, отримані нами результати цілком збігаються з даними інших дослідників та не суперечать існуючим сучасним теоріям.

Щодо показників антиоксидантної системи, слід відмітити що найбільш виражені зміни в проведених дослідженнях спосте-

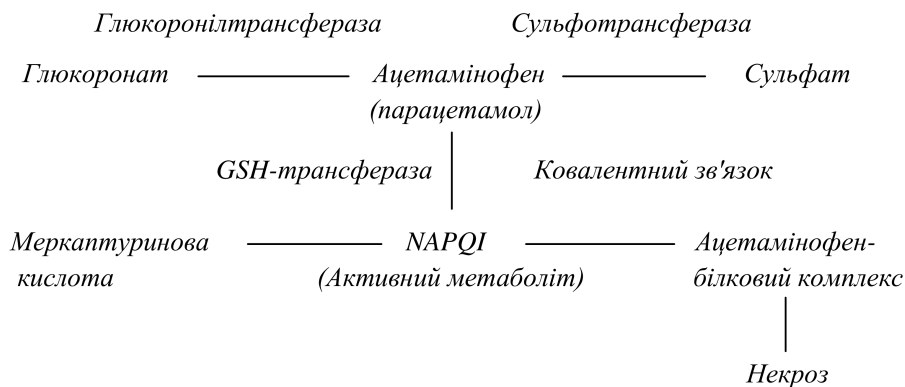


Рис. 1. Схема метаболізму парацетамолу та ураження печінки його активним метаболітом.

рігали з боку глутатіонової ланки захисту (див. табл. 1). Так, у тварин як з нелікованим гепатитом у порівнянні з інтактними щурами, так і у щурів, які отримували катіазин в дозі 10 мг/кг м. т., у порівнянні з тваринами з гепатитом і без фармакологічної підтримки відмічено зростання концентрації відновленого глутатіону в крові. Такі дані свідчать про сприяння катіазину покращенню захисних резервів організму, оскільки глутатіон інактивує N-ацетил-п-амінобензохінон (NAPQI) — нестабільний метаболіт парацетамолу, перетворюючи його у меркаптуринову кислоту, яка екскрету-

ється з організму. За версією деяких авторів, саме NAPQI, а не безпосередньо парацетамол, відповідальний за гепатотоксичний ефект препарату [26] (рис. 1).

Разом з тим, близьке до значущого збільшення концентрації SH-груп у тварин, що отримували катіазин у дозі 10 мг/кг м. т., в порівнянні з тваринами з нелікованим гепатитом (див. табл. 1), також є підтвердженням посилення детоксикаційного потенціалу організму, що відбувається за сприяння катіазину. Відомо, що SH-групи мають високу реакційну здатність та виконують багато функцій, у тому числі приймають

Т а б л и ц я 1

Деякі показники про- та антиоксидантного гомеостазу щурів за умов тривалого парацетамол-індукованого гепатиту та його корекції, $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$

Показник, одиниця виміру	n	Інтактний контроль	n	Гепатит	n	Катіазин, 10 мг/кг	n	Катіазин, 50 мг/кг
ДК (сироватка), мкмоль/мл	8	0,25 ± 0,02	8	0,40 ± 0,04 $p_{2-1} < 0,05$	8	0,48 ± 0,06	8	0,36 ± 0,03
Каталаза (сироватка), мкат H ₂ O ₂ /л/хв	8	0,63 ± 0,01	7	0,61 ± 0,02	8	0,65 ± 0,01 $0,05 < p_{3-2} < 0,1$	8	0,62 ± 0,01
Каталаза (печінка), мкат H ₂ O ₂ /Г _{тк} /хв	8	23,8 ± 1,0	8	25,8 ± 1,5	8	25,1 ± 1,4	8	24,8 ± 1,1
ГлВ, мг/100 мл	8	30,9 ± 2,1	8	41,4 ± 4,9 $0,05 < p_{2-1} < 0,1$	8	49,7 ± 4,1 $p_{3-2} < 0,05$	9	36,9 ± 5,9
SH-групи, мкмоль/л	6	0,719 ± 0,113	7	1,001 ± 0,083 $0,05 < p_{2-1} < 0,1$	7	1,281 ± 0,104 $0,05 < p_{3-2} < 0,1$	7	1,156 ± 0,156

П р и м і т к а. n — кількість тварин; ДК — дієнові кон'югати; ГлВ — глутатіон відновлений; SH-групи — сульфгідрильні групи; $p_{2-1} < 0,05$ — відмінності значущі при порівнянні груп гепатит та інтактний контроль; $0,05 < p_{2-1} < 0,1$ — відмінності близькі до значущих при порівнянні груп гепатит та інтактний контроль; $p_{3-2} < 0,05$ — відмінності значущі при порівнянні груп катіазин 10 мг/кг та гепатит; $0,05 < p_{3-2} < 0,1$ — відмінності близькі до значущих при порівнянні груп катіазин 10 мг/кг та гепатит.

участь у знешкодженні чужорідних речовин, перетворюючи їх на меркаптосполуки, які виводяться з організму [27]. Слід зазначити, що гальмування активності ГГТ, яка бере участь у розкладанні глутатіону, у тварин, які отримували катіазин в обох дозах (табл. 2), також вказує на здатність досліджуваної сполуки покращувати детоксикаційну функцію організму. Відомо, що глутатіон є цистеїнмісною сполукою, а саме подібні речовини застосовують в якості специфічних антидотів при отруєнні парацетамолом [5, 22].

Між тим, відмічене близьке до значущого підвищення активності каталази сироватки крові у тварин, що отримували катіазин у дозі 10 мг/кг м. т. (див. табл. 1), на нашу думку відбувається для блокування зростання концентрації ДК.

Основна роль печінки в вуглеводному обміні полягає, перш за все, у забезпеченні та підтримці глюкозного гомеостазу. При дослідженні концентрації глюкози в крові та глікогену в тканині печінки (див. табл. 2) на фоні парацетамол-індукованого гепатиту встановлено негативний зв'язок між досліджуваними показниками у тварин. Зокрема, концентрація глюкози в крові щурів з не-

лікованим гепатитом значуще зменшується, в той час як запас глікогену в печінці зростає. При введенні катіазину незалежно від дози відбувається навпаки — запас глікогену зменшується, що, ймовірно відбувається для компенсації рівня глюкози в крові. Тобто катіазин, позитивно впливаючи на печінку, сприяє регулюванню глюкозного гомеостазу.

Визначення рівня β -ліпопротеїнів або ліпопротеїнів низької щільності, які є найбільш атерогенними, виявило значуще зростання останніх в сироватці крові тварин з гепатитом в порівнянні з інтактним контролем. Такі зміни характерні для явищ холестази [28], які є наслідком порушення функціонування печінки. Катіазин незалежно від дози нормалізує стан печінки та, ймовірно, зменшує явища холестази, що в свою чергу призводить до значущого зниження концентрації досліджуваного показника ліпідного обміну.

При визначенні ПЧ, одного зі скринінгових тестів оцінки зовнішнього каскаду згортання плазми, виявлено його значуще скорочення у плазмі крові тварин з нелікованим гепатитом у порівнянні з тваринами з групи інтактного контролю, що ви-

Таблиця 2

Деякі біохімічні показники щурів за умов тривалого парацетамол-індукованого гепатиту та його корекції, $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$

Показник	n	Інтакт	n	Гепатит	n	Катіазин, 10 мг/кг	n	Катіазин, 50 мг/кг
ГГТ, мккат/л	6	0,322 ± 0,006	7	0,522 ± 0,051 $p_{2-1} < 0,05$	7	0,397 ± 0,053 $p_{3-2} < 0,05$	7	0,391 ± 0,012 $p_{4-2} < 0,05$
Глікоген, мкг/100 мг тканини	6	4366,0 ± 343,1	6	5143,0 ± 394,4 $0,05 < p_{2-1} < 0,1$	6	3661,0 ± 369,3 $p_{3-2} < 0,05$	6	4117,0 ± 383,8 $0,05 < p_{4-2} < 0,1$
Глюкоза, ммоль/л	7	3,65 ± 0,13	7	2,96 ± 0,13 $p_{2-1} < 0,05$	7	4,13 ± 0,22 $p_{3-2} < 0,05$	7	4,46 ± 0,34 $p_{4-2} < 0,05$
β -ліпопротеїди, г/л	7	0,91 ± 0,13	7	1,61 ± 0,22 $p_{2-1} < 0,05$	8	0,48 ± 0,06 $p_{3-2} < 0,05$	8	0,36 ± 0,03 $p_{4-2} < 0,05$
Протромбіновий час, с	8	18,9 ± 1,5	6	12,1 ± 1,3 $p_{2-1} < 0,05$	7	17,1 ± 1,6 $p_{3-2} < 0,05$	7	18,3 ± 2,5 $0,05 < p_{4-2} < 0,1$
Загальний білок, г/л	9	51,14 ± 4,15	9	82,24 ± 3,20 $p_{2-1} < 0,05$	8	79,39 ± 7,48	9	72,31 ± 4,21
Коефіцієнт маси печінки	8	33,36 ± 1,05	10	37,15 ± 1,09 $p_{2-1} < 0,05$	10	34,46 ± 1,27 $0,05 < p_{3-2} < 0,1$	10	35,60 ± 1,35

Примітка. ГГТ — гамаглутамілтрансепептидаза, $p_{4-2} < 0,05$ — відмінності значущі при порівнянні груп катіазин 50 мг/кг та гепатит, $0,05 < p_{4-2} < 0,1$ — відмінності близькі до значущих при порівнянні груп катіазин 50 мг/кг та гепатит, інші примітки — див. табл. 1.

ходить за нижню межу фізіологічної норми щурів і є ознакою гіперкоагуляції (див. табл. 2). Можна зробити припущення, що за умов парацетамол-індукованого гепатиту активується зовнішній швидкий шлях утворення активної протромбінази, під впливом якої неактивний протромбін перетворюється у головний ензим коагуляції — тромбін. Цей механізм коагуляції залежить головним чином від активності тканинного фактору III, а також фактору VII, синтез яких може підвищуватися у печінці за рахунок активації адаптивних механізмів. Про останнє може свідчити активація протеїн-синтетичної функції печінки (збільшення рівня загального протеїну сироватки) при підвищенні коефіцієнту маси печінки щурів (див. табл. 2).

Застосування катіазину для корекції парацетамолового гепатиту в обох дозах призвело до подовження ПЧ майже до значення інтактного контролю, що можна розцінити як прояв сполукою ознак антикоагулянтної дії.

При визначенні коефіцієнта маси печінки зареєстровано значуще зростання останнього у тварин з групи з нелікованим ге-

патитом у порівнянні з аналогічним показником у інтактних тварин (див. табл. 2). На теперішній час існує думка, що однією з ланок механізму гепатотоксичної дії парацетамолу є формування комплексів парацетамол-білок. Згідно з цією гіпотезою білком-мішенню для даного індуктора гепатиту є мітохондріальні протеїни клітин печінки. За даними [22] ковалентний зв'язок препарату з внутрішньоклітинними білками супроводжується зниженням функціональної активності гепатоцитів та ймовірною структурною перебудовою клітин.

Застосування катіазину в дозі 10 мг/кг м. т. в якості коректора гепатиту викликає близьке до значущого зниження коефіцієнта маси печінки в порівнянні з групою «контроль гепатит», що свідчить про покращення функціональної та можливо і структурної повноцінності гепатоцитів.

Таким чином, проведені дослідження доводять, що похідне камфорої кислоти — катіазин здатний проявляти гепатопротекторну активність, що обґрунтовує подальше вивчення гепатозахисних ефектів сполуки за умов інших моделей токсичного ураження печінки.

ВИСНОВКИ

1. Застосування катіазину — похідного камфорої кислоти в умовах експериментального парацетамол-індукованого гепатиту призводить до посилення детоксикаційної функції печінки, нормалізації вуглеводного та ліпідного метаболізму у щурів.
2. Катіазин незалежно від дози здатний стимулювати неферментативну ланку антиоксидантного захисту, проявляти ознаки антикоагулянтної дії у вигляді подовження протромбінового часу.
3. Отримані результати обґрунтовують перспективність подальших досліджень потенційних гепатопротекторних властивостей катіазину.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Stepanov YuM, Phillipova AYu, Kononov IN. *Mistetstvo Likuvannya* 2005; 3:72-77.
2. Chernov VM. *Ostryie i Neotlozhnyie Sostoyaniya v Praktike Vracha* 2011; 2:26-30.
3. Kushnir IE. *Mystectvo Likuvannya* 2006; 6:88-90.
4. Kaplowitz N, DeLeve LD. *Informa Healthcare USA* 2007; 52:830 p.
5. Bueverov AO. *Lechashhij Vrach* 2009; 2:40-42.
6. Gladkova AI, Sidorova IV, Yaremenko F G, Zolotuhina VN. *Probl Endokryn Patologii* 2012; 4:102-108.
7. Kudrya MYa, Melnikivska NV, Ustenko NV, et al. *Liki — lyudini. Suchasni problemi farmakoterapiyi i pryznachennya likarskih zasobiv: materialy XXXI Vseukr. nauk.-prakt. konf., Harkiv*, 2014: 79.
8. Melnikivska NV, Kudrya MYa, Ustenko NV, et al. *Liki — lyudini. Suchasni problemi farmakoterapiyi*

- i pryznachennya likarskikh zasobiv: materialy XXXII Vseukr. nauk.-prakt. konf., *Harkiv*, 2015: 291-297.
9. Melnikivska NV, Ustenko NV, Kudrya MYa, et al. Dosyagnennya ta perspektivi eksperimentalnoyi i klinichnoyi endokrinologiyi (Chotirnadtsyati Danilevski chitannya):materialy nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiem, *Harkiv*, 2015: 112-113.
 10. Kudrya MYa, Lalimenko OS, Melnikivska NV, et al. Dosyagnennya ta perspektivi eksperimentalnoyi i klinichnoyi endokrinologiyi (Chotirnadtsyati Danilevski chitannya), *Harkiv*, 2015; 95-96.
 11. Zagalni etichni printsipi eksperimentiv na tvarinah. *Endokrinologiya*, 2003; 8(1):142-145.
 12. Platser Z, Vidlakova M, Kupila L. *Chehosl Med Obzor* 1970; 16(1):30-34.
 13. Stalnaya ID. Sovrem Metody v Biohimii, *Moskva*, 1977: 66-68.
 14. Misheneva VS. *Vopr Onkologii* 1968; 10: 46-49.
 15. Sokolovskiy VV, Kuzmina VS, Maskadyinova GA, et al. *Klin Lab Diagnostika* 1997; 11:20-21.
 16. Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG. *Lab Delo* 1988; 1:16.
 17. Instruktsiya do naboru reaktiviv dlya viznachen-nya aktivnosti gamaglutamiltranspeptidazi (GGT) u sirovattsi krovi kinetichnim metodom, 2012: 3.
 18. Kondrahin IP, Kurilov NV, Malahov AG, et al. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika v veteri-narii, *Moskva*, 1985: 286 p.
 19. Prohorova MI. Bolshoy praktikum po uglevodnomu i lipidnomu obmenu, *Leningrad*, 1965:220 p.
 20. Instruktsiya po primeneniyu nabora reagentov dlya opredeleniya protrombinovogo vremeni, 2013: 5.
 21. Atramentova LA. Statisticheskie metody v biologii, *Gorlovka*, 2008: 248 p.
 22. Shifman EM, Ershov AL. *Reanimatologiya* 2007; 3(1):57-65.
 23. Jing Y, Wu K, Ai Q, et al. *PloS One* 2015; 4:c0122781.
 24. Radosavljević T, Mladenović D, Vučević D, Vukićević R. *J Med Pregl* 2010; 63(11-12):827-832.
 25. Demidov VI, Nazarenko OA, Torshin IYu, et al. *Farmateka* 2011; 2:93-98.
 26. Ivashkin VV, Fisenko VM, Maevskaya MM, Makaryants M. Provizor 1999; 21, available at: <http://www.provisor.com.ua/release.php?code=199921>.
 27. Musahanov ZA, Zemtsova II, Stankevich LG, Dol-gopolova VI. *Pedagogika, psihologiya ta mediko-bi-ologichni problemi fizichnogo vihovannya i sportu* 2012; 12:89-94.
 28. Zajchik, ASh. Patohimiya (ehndokrinno-metaboli-cheskie narusheniya), *Sankt-Peterburg*, 2007: 768 s.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ СТИМУЛЯТОРА СПЕРМАТОГЕНЕЗУ — КАТІАЗИНУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАРАЦЕТАМОЛ-ІНДУКОВАНОЇ ПАТОЛОГІЇ ПЕЧІНКИ

Кудря М. Я., Мельниківська Н. В., Устенко Н. В., Павленко Т. О., Лалименко О. С., Палагіна І. А., Дегтярьова А. Л., Іващенко А. Д.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
lab-tox@ukr.net

Досліджено гепатопротекторні властивості похідного камфornoї кислоти — катіазину в умовах експериментальної моделі медикаментозного парацетамол-індукованого гепатиту. Доведено, що катіазин у двох досліджуваних дозах (10 та 50 мг/кг маси тіла) стимулює неферментативну ланку антиоксидантного захисту, збільшуючи вміст відновленого глутатіону та концентрацію сульфгідрильних груп. Застосування катіазину призвело до подовження протромбінового часу, що можна розцінити як ознаку антикоагулянтної дії сполуки. Встановлено, що за умов введення катіазину посилюються детоксикаційні функції печінки, нормалізується вуглеводний та ліпідний метаболізм у щурів.

К л ю ч о в і с л о в а: парацетамол-індукований гепатит, катіазин, гепатопротекторні властивості.

**ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ СТИМУЛЯТОРА
СПЕРМАТОГЕНЕЗА — КАТИАЗИНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
ПАРАЦЕТАМОЛ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ**

Кудря М. Я., Мельниковская Н. В., Устенко Н. В., Павленко Т. А., Лалименко А. С.,
Палагина И. А., Дегтярева А. Л., Иващенко А. Д.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков
lab-tox@ukr.net*

Исследованы гепатопротекторные свойства производного камфорной кислоты — катиазина в условиях экспериментальной модели медикаментозного парацетамол-индуцированного гепатита. Доказано, что катиазин в двух исследуемых дозах (10 и 50 мг/кг массы тела) стимулирует неферментативное звено антиоксидантной защиты, увеличивая содержание восстановленного глутатиона и концентрацию сульфгидрильных групп. Применение катиазина привело к увеличению протромбинового времени, что можно расценить как признак антикоагулянтного действия соединения. Установлено, что в условиях введения катиазина усиливаются детоксикационные функции печени, нормализуется углеводный и липидный метаболизм у крыс.

К л ю ч е в ы е с л о в а: парацетамол-индуцированный гепатит, катиазин, гепатопротекторные свойства.

**HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY OF SPERMATOZOID STIMULATOR —
KATIAZYN UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL PARACETAMOL-INDUCED
LIVER PATHOLOGY**

M. Ya. Kudria, N. V. Melnikivs'ka, N. V. Ustenko, T. O. Pavlenko, O. S. Lalymenko,
I. A. Palagina, A. L. Degtyaryova, A. D. Ivashchenko

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv
lab-tox@ukr.net*

It was investigated hepatoprotective properties of camphor acid derivative — katiazin under experimental model conditions of paracetamol drug-induced hepatitis. It was proved that katiazin in two doses (10 and 50 mg/kg body weight) stimulates the non-enzymatic antioxidant defense unit, increasing the concentration of the reduced glutathione and sulfhydryl groups. The application of katiazin led to an increase in the prothrombin time, which can be interpreted as a sign of the compound anticoagulant effect. It was found out that the administration of katiazin enhances liver detoxification function, normalizes carbohydrate and lipid metabolism in rats.

К e y w o r d s: paracetamol-induced hepatitis, katiazin, hepatoprotective properties.