

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ КАТІАЗИНУ НА МОДЕЛІ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО УШКОДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ*

Палагіна І. А., Кудря М. Я., Мельниківська Н. В., Кустова С. П., Устенко Н. В.,
Бойко М. О., Лалименко О. С., Павленко Т. О., Матвеева Т. В.

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

Одним із актуальних, але недостатньо вивчених питань сучасної ендокринології залишається з'ясування впливу різної патології печінки на порушення сперматогенезу та розробка засобів комбінованої терапії, які здатні відновлювати сперматогенну функцію, нормалізуючи метаболічну активність печінки. Як відомо, порушення однієї або декількох функцій печінки, в якій відбуваються основні біохімічні процеси, віддзеркалюється на функціональному стані багатьох органів та систем, у тому числі репродуктивної системи, викликаючи важкі наслідки [1, 2].

Наразі вже встановлено, що за умов алкогольного цирозу, вірусного гепатиту В і С у чоловіків спостерігаються ознаки гіпогонадизму та дефіцит у крові загального та вільного тестостерону [3–5]. Продовжу-

ються дослідження впливу на чоловічу статеву дисфункцію медикаментозного та токсичного порушення функціонального стану печінки. Для ефективного лікування репродуктивної функції чоловіків перспективними є фармацевтичні композиції (ФК), інгредієнти яких близькі до природних метаболітів, мають різні механізми гепатопротекторної дії та, у цілому, можуть позитивно впливати на сперматогенез.

Попередні дослідження показали, що оригінальний лікарський засіб для стимуляції сперматогенезу — катіазин (розробка ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»), основним інгредієнтом якого є 3-(4,5-дигідротіазол-2-іл) амід цис-1,2,2-триметилцикло-пентан 1,3-дикарбонової кислоти, проявляє гепатопротекторні вла-

* Дослідження виконано в лабораторії токсикології та гігієнічного регламентування лікарських засобів ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» у межах теми «Визначення гепатопротекторних властивостей фармацевтичної композиції на основі катіазину — стимулятора сперматогенезу» (№ держреєстрації 0116U004393).

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано у статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 10.05.2018.

стивості: нормалізує ферментативну активність печінки, покращує її ліпідсинтетичну та детоксикаційну функції, відновлює глюкозний гомеостаз, має антикоагулянтну дію [6].

Одним із універсальних механізмів патогенезу захворювань печінки та репродуктивної системи є порушення про- та антиоксидантного гомеостазу. Враховуючи слабо виражені антиоксидантні властивості катіазину, для їх посилення створено на його основі фармацевтичну композицію з янтарною кислотою (ЯК) — метаболітом циклу Кребса, який здатний впливати на найважливіші метаболічні процеси в організмі. Як відомо, ЯК є потужним енергетичним субстратом, проявляє антиоксидантну, мембраностабілізуючу, антигіпоксантну, детоксикаційну, антикоагулянтну, гіпо-

ліпідемічну, імуностимулюючу, протизапальну та адаптогенну активність [7, 8]. Для підвищення біодоступності ЯК у склад композиції також включено глутамінову кислоту.

Можна припустити, що зазначена ФК буде ефективнішою для корекції порушень функцій печінки, сполучених із пригніченням сперматогенезу, порівняно з самим катіазиним, тому експериментальні дослідження її біологічних властивостей наразі є своєчасними та актуальними.

Мета роботи — дослідження впливу ФК із катіазиним та янтарною кислотою на стан антиоксидантної системи, пероксидного окислення ліпідів, вміст у печінці стабільних метаболітів оксиду азоту за умов субхронічного парацетамол-індукованого гепатиту у щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експерименти проведено на 40 статевозрілих безпородних білих щурах-самцях (240–300 г) відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001).

Модель гепатиту, індукованого парацетамолом, відтворювали шляхом його перорального введення на 2 % суспензії крохмалю у дозі 500 мг/кг маси тіла.

Тварин розподіляли на групи: інтактний контроль, якому вводили суспензію крохмалю; контроль-гепатит; щури з гепатитом, які отримували ФК з катіазиним + ЯК в дозі 32 мг/кг маси тіла (з вмістом катіазину 10 мг); тварини з гепатитом, які отримували ФК з ЯК (без катіазину) в дозі 32 мг/кг маси тіла.

Парацетамол вводили два тижні щоденно, наступні два тижні через день для підтримання патологічного процесу в печінці. Досліджені композиції вводили перорально, починаючи з третього тижня через одну годину після введення токсиканту та один раз на добу в інші дні. Кожна група нараховувала по 10 тварин.

Стан процесів пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) [9], гідропероксидів ліпідів (ГПЛ) [10] та активних сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою

(ТБКАС) [11] у сироватці або цільній крові та 10 %-му гомогенаті печінки.

Визначали вміст нітратів (NO_3^-) та нітритів (NO_2^-) у 5 %-му гомогенаті печінки спектрофотометричним методом за допомогою реакції Гріса [12].

Стан антиоксидантної системи (АОС) досліджували за вмістом відновленого глутатіону (GSH) у крові [13], активністю глутатіонпероксидази (ГП) (КФ 1.11.1.9) [14] та глутатіон-S-трансферази (GST) (КФ 2.5.1.18) у 10 %-му гомогенаті печінки [15], каталази (КФ 1.11.1.6) у сироватці крові та 10 %-му гомогенаті печінки [16]. Визначали вміст білка у гомогенаті печінки [17].

Дані обробляли методами варіаційної статистики системи Anova. Нормальність розподілу у виборці визначали за допомогою критерію Шапіро–Уїлка (W).

Парне порівняння груп досліду з інтактним контролем проводили з використанням критерію Ст'юдента–Н'юмена–Кейлса. Множинне порівняння виконували за допомогою тесту Т'юкі. Результати представлені у вигляді середнього арифметичного та його статистичної похибки

Вірогідними вважали дані при $P < 0,05$ та близькими до статистично значущих при $0,05 < P < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідженнями прооксидантної системи на моделі парацетамол-індукованого гепатиту у щурів зареєстровано вірогідне зниження в гомогенаті печінки вмісту ГПЛ і ТБКАС на 27 % і 34 % відповідно (таблиця). Отримані результати свідчать про гальмування метаболічних процесів

у печінці, враховуючи, що в тканинах із високою метаболічною активністю вміст перекисів ліпідів зазвичай вище. Відомо, що в нормі продукти ПОЛ підтримуються на фізіологічному рівні та виконують ряд важливих функцій: індукують апоптоз, регулюють структуру клітинних мембран,

Таблиця

Показники пероксидного окислення ліпідів, обміну оксиду азоту та антиоксидантної системи у щурів за умов парацетамол-індукованого гепатиту та його корекції фармацевтичною композицією на основі катіазину та янтарної кислоти, n=8, $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$

Показник	Контроль інтактний	Гепатит	Гепатит+ ФК з катіазином та янтарною кислотою	Гепатит+ ФК з янтарною кислотою
<i>печінка</i>				
Дієнові кон'югати, мкмоль/г <small>тканини</small>	27,9±3,4	29,7±2,4	26,9±4,5	25,3±2,0
Гідропероксиди ліпідів, мкмоль/г <small>тканини</small>	106,9±5,0	78,5±7,1*	80,5±4,5	100,3±4,0***
ТБК-активні сполуки, мкмоль/г <small>тканини</small>	49,3±5,6	32,4±4,0*	49,2±5,1***	33,7±6,3
Нітрат-аніон, нмоль/мг <small>протеїну</small>	61,8±3,4	93,5±7,4*	68,6±10,8****	77,3±8,1
Нітрит-аніон, пмоль/мг <small>протеїну</small>	145,8±6,2	176,9±10,4*	162,3±8,1****	172,3±7,5
Каталаза, мкмоль/хв/г <small>тканини</small>	46,3±0,8	44,6±1,0	41,8±1,4	43,9±0,8
Глутатіонпероксидаза, нмоль/хв/мг <small>протеїну</small>	98,5±14,7	112,6±7,8	100,6±10,0	104,1±13,6
Глутатіон-S-трансфераза, нмоль/хв/мг <small>протеїну</small>	67,1±7,5	32,7±4,6*	50,3±6,5***	51,5±5,7***
<i>сироватка крові</i>				
Дієові кон'югати, мкмоль/л	1,36±0,13	1,71±0,11**	1,85±0,19	2,49±0,24***
Гідропероксиди ліпідів, мкмоль/л	3,38±0,40	3,31±0,19	3,21±0,23	4,82±0,40***
ТБК-активні сполуки крові, мкмоль/л	1,32±0,14	1,76±0,21**	1,37±0,06***	1,22±0,08***
Глутатіон відновлений крові, мг/100 мл	55,37±8,04	38,71±3,70**	50,29±3,91***	66,87±5,88***
Каталаза, мкат/л	2,54±0,35	3,05±0,43	3,18±0,34	3,26±0,41

Примітки:

- * $p \leq 0,05$ порівняно з інтактним контролем;
 ** $0,05 < p \leq 0,1$ порівняно з інтактним контролем;
 *** $p \leq 0,05$ порівняно з групою «Гепатит»;
 **** $0,05 < p \leq 0,1$ порівняно з групою «Гепатит».

приймають участь у біосинтезі прогестерону, гідроксилуванні стирольного кільця холестеролу, клітинному імунитеті та фагоцитозі, є вторинними месенджерами внутрішньоклітинної передачі сигналу, тощо [18]. Отже, перекиси ліпідів є активними інтермедіаторами клітинного метаболізму, тому при зниженні їх кількості порушується їх функціональна та метаболічна активність, що є наслідком пошкодження печінки парацетамолом.

На рівні цілісного організму відбувається інтенсифікація ПОЛ, що проявляється підвищенням вмісту ДК на 26 % у сироватці крові та ТБКАС на 33 % в крові щурів із гепатитом у порівнянні з інтактним контролем (див. табл.). Як відомо, надлишкова генерація продуктів вільнорадикального окислення (ВРО) призводить до деградації структурних ліпідів, білків клітинних мембран та нуклеїнових кислот, інгібування зв'язаних із мембраною ензимів, змін структури та властивостей гормонів та їх рецепторів, тощо [18].

Таким чином, відтворена модель парацетамол-індукованого гепатиту на рівні цілісного організму характеризується індукцією процесів ПОЛ та їх пригніченням у печінці, що, безумовно, свідчить про виражені зміни швидкості метаболічних процесів в організмі щурів. Виявлені зміни узгоджуються з літературними даними щодо певної ролі ВРО у механізмі гепатотоксичної дії парацетамолу, пов'язаної з утворенням токсичного метаболіту — N-ацетил-р-бензохіноніміну (NAPQI) [19].

За умов введення ФК з катіазином+ЯК підвищується у 1,5 рази вміст ТБКАС у печінці щурів із гепатитом порівняно з групою «Гепатит», не відрізняючись від значення цього показника в групі інтактного контролю. У крові щурів з гепатитом, які отримували досліджену композицію, відмічали зниження у 1,3 рази вмісту ТБКАС практично до значення показника в групі інтактного контролю (див. табл.).

На фоні введення ФК із ЯК (без катіазиону) у печінці щурів із гепатитом відмічали підвищення на 28 % вмісту ГПЛ, у крові — зниження на 31 % вмісту ТБКАС — вторинних метаболітів ПОЛ, рівень яких

при гепатиті змінювався у протилежному напрямку. Проте, за цих же умов експозиції зафіксовано високий рівень первинних продуктів ПОЛ у сироватці крові, що, напевно, може мати адаптивний характер.

Більшість метаболічних процесів у печінці відбуваються за участю NO, який регулює білковий обмін, перешкоджає зниженню синтезу білка, у тому числі альбуміну, підтримує гомеостаз глюкози, інгібує глікогенез та гліюкогенез, пригнічує активність цитохрому P₄₅₀ та тим самим впливає на метаболізм токсичних ксенобіотиків, активує розчинну гуанілатциклазу з накопиченням циклічного гуанідинмонофосфату в гепатоцитах, викликає вазодилатацію судин органу та виконує ряд інших регуляторних функцій [20]. Враховуючи роль NO в механізмі гепатотоксичної дії ксенобіотиків, досліджено вміст його стабільних метаболітів у тканині печінки при парацетамол-індукованому гепатиті та його корекції із застосуванням ФК катіазином+ЯК.

Проведені дослідження показників метаболізму NO показали, що у печінці щурів із гепатитом збільшується вміст NO₃⁻ і NO₂⁻ на 51 % і 21 % від значень в інтактному контролі відповідно, що, ймовірно, пов'язано з експресією переважно індукбельної NO-синтази у гепатоцитах. В умовах зниження активності АОС молекули NO можуть певним чином проявляти антиоксидантний ефект та при їх генерації здійснювати захисну антиоксидантну дію, інгібує цитохром P₄₅₀ та перешкоджаючи окисленню парацетамолу в NAPQI, а також стимулювати протизапальну цитокінову ланку імунітету. Антиоксидантна активність NO проявляється у вигляді інгібування Fe²⁺-оксидативних реакцій, що спостерігали у печінці при гепатиті в наших дослідженнях. Поряд з цим, NO у високих концентраціях може проявляти і токсичну дію, порушуючи метаболічні процеси в печінці, що віддзеркалюється, зокрема, на протеїн- та глікогенсинтезуючій функції печінки [21, 22]. Отже, на зрушення вмісту NO такого напрямку слід звернути особливу увагу, враховуючи їх роль як в механізмах токсичності, так і адаптації клітин печінки.

Введення ФК із катіазином+ЯК викликало у печінці щурів із гепатитом значуще зниження вмісту NO_2^- порівняно з групою «Гепатит», а також вмісту NO_3^- практично до значення показника у інтактного контролю, що пов'язано з врегулюванням метаболічних процесів у печінці, у тому числі ПОЛ, та звичайно супроводжується підвищенням антиоксидантного потенціалу клітин печінки (див. табл.).

Від функціонального стану печінки значною мірою залежить активність АОС, яка нейтралізує молекули з високим окислювальним потенціалом. Печінка є основним місцем синтезу глутатіону — центрального компоненту АОС з потужною детоксикаційною дією, тому при патології органу завжди спостерігається його дефіцит. Вважають, що однією з патогенетичних ланок захворювань печінки є оксидативний стрес, розвиток якого може супроводжуватися зниженням активності АОС та змінами стану різних ланок ВРО [21, 23]. При ушкодженні печінки парацетамолом концентрація GSH та активність систем кон'югації виявляється недостатньою для знешкодження гепатотоксичного NAPQI, тому у печінці підвищується вміст цього метаболіту, який здатний порушувати структурно-функціональний стан органу [19].

В дослідженнях стану АОС виявлені виражені зміни з боку показників глутатіонової ланки антиоксидантного захисту (див. табл.). Так, в крові щурів з гепатитом відмічено значуще зниження вмісту GSH на 30 % у порівнянні з інтактними тваринами. Паралельно з цим у печінці щурів цієї групи вдвічі від інтактного контролю знижується активність GST. Отже, одним з механізмів індукції ушкодження печінки парацетамолом є суттєве гальмування реакцій глутатіонової кон'югації його метаболіту NAPQI.

Застосування ФК з катіазином+ЯК в умовах гепатиту призводило до підвищення у крові вмісту GSH майже до значення показника в інтактному контролі, а також посилення в 1,5 рази активності GST порівняно з групою «Гепатит», що, очевидно, пов'язано із стимуляцією у печінці синтезу цих компонентів АОС.

Відомо, що глутатіон є цистеїнвмісною сполукою, а саме подібні речовини застосовують в якості специфічних антидотів при отруєнні парацетамолом [24]. Отримані результати свідчать про виражену антиоксидантну активність ФК з катіазином+ЯК, завдяки якій може підвищуватись антиоксидантний потенціал організму, у першу чергу, печінки.

Поповнення резервів GSH та підвищення активності GST під впливом дослідженої композиції сприяє відновленню інтенсивності процесів детоксикації у печінці, у тому числі інактивації NAPQI та інших токсичних метаболітів.

На моделі гепатиту також встановлено стимулюючий вплив ФК з ЯК (без катіазиону) на ланку глутатіону в АОС, про що свідчать аналогічного напрямку зміни досліджених показників.

Таким чином, ФК на основі катіазиону та ЯК в печінці відновлює інтенсивність процесів ПОЛ до фізіологічного рівня інтактного контролю, стимулюючи реакції кінцевої стадії з утворенням ТБКАС, які гальмуються за умов парацетамол-індукованого гепатиту. В крові щурів під впливом ФК з катіазином+ЯК, навпаки, знижується прояв прооксидатного ефекту, індукованого гепатитом, за рахунок деякого зниження активності утворення ТБКАС порівняно з групою «Гепатит».

Досліджена композиція викликає зниження вмісту метаболітів NO, які генеруються при гепатиті, тим самим також сприяє врегулюванню метаболічної активності печінки. Нормалізація інтенсивності процесів ВРО в організмі, зокрема у печінці, відбувається за рахунок позитивного впливу зазначеної ФК на стан глутатіонової ланки АОС.

За умов застосування ФК з ЯК у щурів з гепатитом зафіксовано нормалізацію окремих показників ПОЛ та деяке підвищення антиоксидантного потенціалу печінки та організму в цілому.

Враховуючи зазначені зміни в системі ПОЛ-АОС за впливу ЯК при гепатиті, можна вважати важливим її внесок у корегуючу дію ФК із катіазином на про-/антиоксидантний гомеостаз.

ВИСНОВКИ

1. Фармацевтична композиція на основі катіазину+янтарна кислота в дозі 32 мг/кг маси тіла (з вмістом катіазину 10 мг) в умовах парацетамол-індукованого гепатиту здатна стимулювати глутатіонову ланку антиоксидантної системи та нормалізувати інтенсивність процесів вільнорадикального окислення як у печінці, так і в організмі в цілому. Посилення антиоксидантної дії катіазину значною мірою забезпечується його комбінацією з янтарною кислотою, яка має виражені антиоксидантні властивості.
2. Фармацевтична композиція з катіазином+янтарна кислота викликає зниження вмісту метаболітів NO, які генеруються при гепатиті, та можуть чинити токсичну дію на гепатоцити, тим самим сприяє нормалізації метаболічної активності печінки та відновленню про-/антиоксидантного балансу в органі.
3. Застосування фармацевтичної композиції з катіазином+янтарна кислота, яка має виражену гепатопротекторну та антиоксидантну активність, при гепатиті, сполученому з порушенням сперматогенезу, має позитивний ефект щодо відновлення функціонального стану печінки та сперматогенної функції.

ЛІТЕРАТУРА
(REFERENCES)

1. Babak OJa, Kolesnikova EV. Cirroz pecheni i ego oslozhnenija: monografija, Kiev, 2011: 576 .
2. Blanco A, Blanco G. Medical biochemistry, San Diego, 2017: 826 p.
3. Sinclair M, Grossmann M, Gow PJ, Angus PW. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 244-251. <https://doi.org/10.1111/jgh.12695>
4. Kharb S, Garg MK, Puri P, et al. *Indian Endocrinol Metab* 2015; 19 (1): 89-94.
5. Yurci A, Yucesoy M, Unluhizarci K, et al. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35 (12): 845-854. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2011.09.005>
6. Kudrja MJa, Mel'nykivs'ka NV, Ustenko NV, et al. *Probl Endokryn Patologii'* 2015; 4: 53-60.
7. Suhanov DS, Petrov AJu, Romancov MG, et al. *Fundam Issled* 2011; 5: 169-168.
8. Evgilevskij AA, Ryzhkova GF, Evgilevskaja EP, et al. *Vestn Kurskoj gos akad* 2013; 3: 68-78.
9. Placer Z, Vidlakova M, Kupila L. *Chehosl med obzor* 1970; 16 (1): 30-34.
10. Asakawa T, Matsushite S. *Lipids* 1980; 15: 137-140. <https://doi.org/10.1007/BF02534423>
11. Sovrem. metody v biohimii, pod red. V. N. Orehovicha, Moskva, 1977: 66-68.
12. Solodkov AP, Veremej IS, Osochuk SS, et al. Fotometricheskij metod opredelenija nitratov i nitritov v biologicheskikh zhidkostjakh: instrukcija po premeneniju, Vitebsk, 2001: 9 p.
13. Misheneva VS, Gorjuhina TA. *Vopr Onkologii* 1968; 14 (10): 46-49.
14. Ovsjannikova LM, et al. Biohimichni ta biofizichni metody ocinky porushen' okysljuval'nogo gomeostazu v osib, shho zaznaly radiacijnogo vplyvu vnaslidok avarii' na ChAJeS: metod. rekomendacii', Kyiv, 1999: 7-9.
15. Arutjunjan AV, Dubinina EE, Zybina NN. Metody ocenki svobodnoradikal'nogo okislenija i antioksidantnoj sistemy organizma: metod. rekomendacii, Sankt-Peterburg, 2000: 104 p.
16. Koroljuk MA, Ivanova LI, Majorova IG. *Lab Delo* 1988; 1: 16.
17. Gasparov VS, Degtjar' VG. *Biohimija* 1994; 59 (6): 763-775.
18. Niki E. *FEBS Letters* 2012; 586: 3767-3770. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.09.025>
19. Yoon E, Babar A, Choudhary M, et al. *J Clin Transl Hepatol* 2016; 4 (2): 131-142.
20. Montezano AC, Touyz RM. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012; 110 (1): 87-94. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00785.x>
21. Naito Y, Lee M, Kato Y, et al. *Anti-Aging Med* 2010; 7 (5): 36-44. <https://doi.org/10.3793/jaam.7.36>
22. Toledo JCJr, Augusto O. *Chem Res Toxicol* 2012; 25 (5): 975-989.
23. Li S, Tan H, Wang N, et al. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 26087-26124. <https://doi.org/10.3390/ijms161226170>
24. Hinz B, Rausch R. *Pharmacon* 2017; 5 (1): 41-49.

**ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ КАТІАЗИНУ
НА МОДЕЛІ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО УШКОДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ**

Палагіна І. А., Кудря М. Я., Мельниківська Н. В., Кустова С. П., Устенко Н. В.,
Бойко М. О., Лалименко О. С., Павленко Т. О., Матвеева Т. В.

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

Досліджували антиоксидантний потенціал фармацевтичної композиції (ФК) на основі катіазину (похідне камфорої кислоти із сперматостимулюючою дією) з янтарною кислотою в умовах парацетамол-індукованого гепатиту у щурів. Визначали вміст продуктів пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ), вміст стабільних метаболітів оксиду азоту та активність антиоксидантної системи в печінці, сироватці або цільній крові. Встановлено, що при пероральному введенні щурам з гепатитом ФК здатна стимулювати глутатионову ланку антиоксидантної системи, відновлювати до контрольного рівня інтенсивність процесів ПОЛ, вміст нітрит- та нітрат-аніонів у печінці та організмі у цілому, що забезпечує нормалізацію функціонального стану печінки. Отримані результати свідчать про перспективність застосування ФК з катіазином+янтарна кислота як гепатопротектора з вираженими антиоксидантними властивостями для корекції патології печінки, у тому числі сполученої з порушеннями сперматогенезу.

Ключові слова: фармацевтична композиція на основі катіазину, парацетамол-індукований гепатит, антиоксидантна система, оксид азоту, пероксидне окислення ліпідів.

**ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ КАТИАЗИНА
НА МОДЕЛИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ**

Палагина И. А., Кудря М. Я., Мельниковская Н. В., Кустова С. П., Устенко Н. В.,
Бойко М. А., Лалыменко О. С., Павленко Т. А., Матвеева Т. В.

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

Исследовали антиоксидантный потенциал фармацевтической композиции (ФК) на основе катиазина (производного камфорной кислоты со сперматостимулирующим действием) и янтарной кислоты при парацетамол-индуцированном гепатите у крыс. Определяли содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), содержание стабильных метаболитов оксида азота и активность антиоксидантной системы в печени, сыворотке или цельной крови. Установлено, что при пероральном введении крысам с гепатитом ФК стимулирует глутатионовое звено антиоксидантной системы, восстанавливает до контрольного уровня интенсивность процессов ПОЛ, содержание нитрит- и нитрат-анионов в печени и организме в целом, что обеспечивает нормализацию функционального состояния печени. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения ФК с катиазином+янтарная кислота в качестве гепатопротектора с выраженными антиоксидантными свойствами для коррекции патологии печени, в том числе сочетающейся с нарушениями сперматогенеза.

Ключевые слова: фармацевтическая композиция на основе катиазина, парацетамол-индуцированный гепатит, антиоксидантная система, оксид азота, перекисное окисление липидов.

**ANTIOXIDANT PROPERTIES OF A CATHIASINE-BASED
PHARMACEUTICAL COMPOSITION STUDIED ON A MODEL
OF THE DRUG-INDUCED LIVER IMPAIRMENT**

**I. A. Palagina, M. Ya. Kudrya, N. V. Melnikovskaya, S. P. Kustova,
N. V. Ustenko, M. A. Boyko, O. S. Lalymenko, T. A. Pavlenko, T. V. Matveeva**

*SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
Kharkiv, Ukraine
lab-tox@ukr.net*

The paper studies the antioxidant potential of a pharmaceutical composition (PhC) based on cathiazine (a camphoric acid derivative with a sperm-stimulating action) and succinic acid within the paracetamol-induced hepatitis in rats. We determined the content of the lipids peroxidation (LPO) products, content of the stable nitric oxide metabolites and activity of the antioxidant system in the liver, serum or whole blood.

Authors found that, when administered orally to rats with hepatitis, the PhC stimulated a glutathione unit of the antioxidant system as well as restored (up to a control level) the intensity of LPO processes, content of the nitrite and nitrate anions in the liver and whole organism, in such a way ensuring the functional state of the liver normalization. The obtained results testify good prospects of using the PhC with cathiazine + succinic acid as a hepatic protector with the pronounced antioxidant properties in correcting the general liver pathology and its combination with the impaired spermatogenesis.

Key words: cathiazine-based pharmaceutical composition, paracetamol-induced hepatitis, anti-oxidant system, nitrogen oxide, lipids peroxidation.