МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КОШУРБА ІЛЛЯ ВАСИЛЬОВИЧ

УДК: 615.244+616.33+615.361+618.46:57.086.13

ДИСЕРТАЦІЯ

ПРОТИВИРАЗКОВИЙ ТА ГЕПАТОЗАХИСНИЙ ЕФЕКТИ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

222 – Медицина

Подається для здобуття наукового ступеня доктора філософії
в галузі знань 22 – Охорона здоров’я

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ І. В. Кошурба
(Підпис здобувача) (Ініціали та прізвище)

Наукові керівники: **ЛЯДОВА Тетяна Іванівна**
доктор медичних наук, професор
ЧИЖ Микола Олексійович
кандидат медичних наук, старший дослідник

Харків – 2024

АНОТАЦІЯ

Кошурба І. В. Противиразковий та гепатозахисний ефекти кріоекстракту плаценти (експериментальне дослідження). Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – Охорона здоров'я (кандидата медичних наук) за спеціальністю 222 – Медицина. Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і наук України, Харків, 2024.

Дисертаційна робота присвячена експериментальному обґрунтуванню нового рішення наукового завдання, спрямованого на дослідження впливу кріоекстракту плаценти (КЕП) за профілактичного, лікувально-профілактичного та лікувального режимів застосування на перебіг виразкової хвороби (ВХ) та гострих і хронічних уражень печінки.

Дослідження проведено на 364 нелінійних лабораторних щурах обох статей на базі навчально-наукового інституту біології, хімії та біоресурсів Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича Міністерства освіти і науки України та відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (ІПКіК НАН України).

Мета роботи – встановити вплив КЕП на перебіг виразкування шлунка та токсичні ураження печінки.

Об'єкт дослідження – перебіг патологічних змін у слизовій оболонці шлунка (СОШ) та печінці щурів на тлі експериментального виразкування та ураження паренхіми печінки.

Предмет дослідження – біологічні властивості КЕП та препаратів потрійної противиразкової терапії.

Противиразкову активність (ПВА) КЕП вивчали за різних режимів введення на експериментальних моделях ульцерогенезу у шлунку, індукованого спиртово-преднізолоновою сумішшю (СПС), стресом,

серотоніном та оцтовою кислотою. Дано характеристику стану СОШ за даними макроскопічного, патоморфологічного та біохімічного досліджень.

Отримані за результатами досліджень дані дали можливість зробити висновки, що профілактичне введення КЕП на моделі СПС-індукованого ульцергенезу призвело до статистично вірогідного ($p < 0,05$) зниження виразкового індексу (ВІ) у 7,4 рази відносно показників тварин контрольної групи, що відповідало ПВА на рівні 86,5 %. За лікувального режиму застосування вказаного кріоекстракту відмічена ПВА на рівні 22,2 %. Лікувально-профілактичне застосування КЕП чинило антиульцерогенну дію на рівні 92,3 %, що співставлялось з аналогічною активністю езомепразолу (97,4 %). На моделі серотонін-індукованого ульцерогенезу встановлено, що при застосуванні КЕП у лікувально-профілактичному режимі ВІ у 13,7 разів був нижчим ніж у нелікованих тварин, відповідно антиульцерогенна активність становила 92,6 %.

Доведено, що на моделі стрес-індукованої виразки шлунка введення КЕП призвело до статистично вірогідного ($p < 0,05$) зниження ВІ відносно показників щурів контрольної групи у 9,8 разів, що відповідало ПВА на рівні 89,7 %. Профілактичне застосування вказаного кріоекстракту призвело до зростання енергетичного заряду (ЕЗ) в гомогенатах СОШ ($p < 0,001$) на 35,1 %, підвищення ($p < 0,001$) антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ) у 3,1 рази відносно показників щурів контрольної групи, а також до зростання рівня ($p < 0,01$) загального білка (ЗБ) на 29,0 %, зменшення вмісту ($p < 0,01$) окисномодифікованих білків (ОМБ) на 20,6 % та зростання рівня фосфоліпідів (ФЛ) у пулі загальних ліпідів ($p < 0,001$) у 2,3 рази в гомогенатах СОШ відносно показників нелікованих тварин.

За лікувального режиму застосування на моделі ульцерогенезу, індукованого оцтовою кислотою, ПВА КЕП становила 30,2 %. Введення досліджуваного кріоекстракту після стовбурової кріоденервації шлунка (СКШ) призвело до зниження загальної кислотності ($p < 0,001$) на 24,2 % та зниження ($p < 0,001$) рівня вільної кислотності на 48,7 % та, відповідно, до

зниження ($p < 0,001$) співвідношення «вільна/зв'язана кислотність» у 2 рази порівняно з показниками у інтактних тварин.

Гепатотропну дію КЕП досліджували за профілактичного, лікувального та лікувально-профілактичного режимів застосування на моделях тетрахлорметан (ТХМ)-індукованого, D-галактозамінового (ДГА) та парацетамолового уражень печінки у щурів. За даними біохімічних досліджень крові та гомогенатів печінки дано оцінку впливу КЕП на функціональний стан печінки. Встановлено наявність антихолестатичної та енергостабілізуючої дії у досліджуваного кріоекстракту при гострих ураженнях печінки.

Проведені дослідження показали, що застосування КЕП проявляло виразну гепатозахисну дію на моделях гострих токсичних уражень печінки. Профілактичне введення КЕП тваринам з ТХМ-індукованим гепатитом призвело до зниження вмісту ($p < 0,01$) реактантів з 2-тіобрарбітуровою кислотою (ТБК-РП) на 35,6 %, зниження рівнів ($p < 0,001$) аланінамінотрансферази (АлАт) та аспартатамінотрансферази (АсАт) на 56,0 % та 48,6 % відповідно, зниження на 37,8 % рівня γ-глутамілтраспептидази (γ-ГТП) та зростання рівня ЕЗ в гомогенатах тканини печінки ($p = 0,02$) на 18,2 % відносно показників щурів з ТХМ-індукованим гепатитом без лікування. Лікувально-профілактичне введення КЕП тваринам з ДГА-індукованим гепатитом супроводжувалось зниженням вмісту ТБК-РП ($p < 0,001$) на 43,8 %, зниженням рівнів АлАт ($p < 0,001$) у 2,4 рази та АсАт ($p < 0,001$) на 45,3 %, та зниженням рівню загального білірубіну ($p < 0,001$) на 53,5 % відносно показників тварин з ДГА-індукованим гепатитом без лікування. КЕП за лікувального режиму застосування у щурів з парацетамол-індукованим гепатитом призводив до зростання значення АПІ у гомогенатах печінки ($p < 0,01$) у 2,3 рази, а також до зниження активності АлАт та АсАт ($p < 0,001$) на 44,0 % і 29,6 % відповідно та зниження рівня прямого білірубіну ($p < 0,001$) на 52,5 % у сироватці крові відносно показників тварин з парацетамол-індукованим гепатитом без лікування.

Встановлена гепатозахисна дія КЕП на моделях гострих уражень печінки у щурів слугувала підґрунтям дослідження ефективності профілактичного застосування зазначеного кріоекстракту на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого (ЕТХМ) ураження печінки та його поєднання з ураженнями печінки противиразковими засобами – езомепразолом, кларитроміцином та метронідазолом (Е/К/М) за їх комбінованого застосування.

Застосування КЕП на тлі комбінованого нарізного введення Е/К/М у тварин з хронічним ЕТХМ ураженням печінки призводило до ослаблення гепатотоксичної дії противиразкових засобів, що підтверджувалось зниженням активності АлАт та АсАт ($p < 0,05$) на 30,0 % та 49,2 % відповідно та зниженням концентрації загального білірубіну ($p < 0,01$) на 41,7 % відносно показників тварин з аналогічним ураженням печінки, яким вводили вказані противиразкові препарати, що було нижчим ($p < 0,001$) на 25,5 %, за показники тварин з ураженням печінки, яким не вводили медикаментозні засоби.

Комбіноване застосування противиразкових препаратів та КЕП на тлі хронічного ЕТХМ ураження печінки проявляло гендерно детерміновані відмінностями впливу. Так, у щурів-самців без зміни гормонального статусу продемонстровано більше у 1,6 рази зниження ($p < 0,001$) вмісту білірубіну (43,1 %), ніж у самиць (27,4 %). Введення КЕП в аналогічних умовах експерименту у самиць щурів без зміни гормонального статусу супроводжувалось нижчою ($p < 0,01$) на 34,5 % активністю γ-ГТП у гомогенатах печінки, ніж у самиць щурів, яким не вводили вказаний кріоекстракт. У самиць щурів після оваріектомії, яким вводили КЕП активність γ-ГТП у гомогенатах печінки була нижчою ($p < 0,01$) на 45,8 % відносно показників самиць, яким вказаний кріоекстракт не вводили.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше досліджено механізми ПВА КЕП за профілактичного, лікувального та лікувально-профілактичного режимів застосування на моделях спиртово-

преднізолонового, стресового, серотонінового та оцтовокислого уражень шлунка у щурів. Вивчено ефекти комбінованого застосування препаратів потрійної противиразкової терапії та КЕП в порівнянні з монотерапією антиульцерогенними засобами. Вперше вивчено вплив комбінованого застосування потрійної противиразкової терапії та КЕП на перебіг експериментального хронічного ЕТХМ ураженням печінки та вивчено роль статевих чинників у механізмах гастро- та гепатопротекторної активності КЕП.

Встановлена противиразкова та гепатозахисна активність КЕП обґрунтовує доцільність проведення подальших доклінічних та клінічних досліджень з метою розширення показів до застосування досліджуваного екстракту, зокрема в гастроентерології та гепатології.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що викладені в дисертаційному досліджені положення, мають теоретико-прикладну спрямованість і можуть бути використані у:

- *освітньому процесі* – як основа для розширення відомостей про сучасні противиразкові та гепатозахисні лікарські засоби (ЛЗ) у викладанні фармакології, клінічної фармакології та внутрішньої медицини, зокрема гастроентерології, впровадження отриманих відомостей у науковий процес відповідних кафедр медичних та фармацевтичних закладів вищої освіти;
- *практичній діяльності* закладів охорони здоров'я щодо розширення показів до медичного застосування КЕП;
- *науково-дослідній діяльності* – для проведення подальших поглиблених наукових досліджень противиразкового та гепатотропного ефектів КЕП.

Ключові слова: виразкова хвороба шлунка, виразковий індекс, водно-імобілізаційни стрес, гастропротекція, гепатозахисна дія, етановловий цироз, інгібітори протонної помпи, кріоекстракт плаценти, противиразкова активність, слизова оболонка шлунка, спиртово-преднізолонова виразка, стовбурова кріоденервація шлунка, тетрахлорметановий гепатит, шлункова секреція, *Helicobacter pylori*.

ANNOTATION

Koshurba I. V. Antiulcer and hepatoprotective effects of cryopreserved placenta extract (experimental study). Qualification scientific work published as manuscript.

Thesis for the degree Doctor of Philosophy in 22 – Health in the specialty of 222 – Medicine. V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2024.

The dissertation is devoted to the experimental substantiation of a new solution to a scientific task aimed at researching the effect of placenta cryoextract under prophylactic, curative-prophylactic and curative modes of application on the course of peptic ulcer disease and acute and chronic liver lesions.

The study was conducted on 364 non-linear laboratory rats of both sexes on the basis of the Educational and Scientific Institute of Biology, Chemistry and Bioresources of the Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine and the Department of Experimental Cryomedicine of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine.

The aim of the dissertation is to establish the effect of placenta cryoextract on the course of gastric ulceration and toxic liver damage.

The object of the study is the course of pathological changes in the mucous membrane of the stomach and liver of rats against the background of experimental ulceration and damage to the liver parenchyma.

The subject of the study is the biological properties of placenta cryoextract and drugs of triple anti-ulcer therapy.

The anti-ulcer activity of the cryoextract of the placenta was studied under different modes of administration on experimental models of ulcerogenesis in the stomach induced by an alcohol-prednisolone mixture, stress, serotonin and acetic acid. The condition of the mucous membrane of the stomach is characterized according to the data of macroscopic, pathomorphological and biochemical studies.

The data obtained as a result of the research made it possible to conclude that the prophylactic administration of the cryoextract of the placenta in the model of alcohol-prednisone ulcerogenesis led to a statistically significant ($p < 0.05$) decrease in the ulcer index by 7.4 times compared to the indicators of animals of the control group, which corresponded to anti-ulcer activity at the level of 86.5 %. Anti-ulcer activity at the level of 22.2 % was noted during the treatment regimen of the indicated cryoextract. Therapeutic and prophylactic use of placenta cryoextract had an antiulcerogenic effect at the level of 92.3 %, which was comparable to the similar activity of esomeprazole (97.4 %). On the model of serotonin-induced ulcerogenesis, it was established that when the cryoextract of the placenta was used in the therapeutic and preventive mode, the ulcer index was 13.7 times lower than in untreated animals, accordingly, the antiulcerogenic activity was 92.6 %.

It was proved that in the model of stress-induced gastric ulcer, the introduction of cryoextract of the placenta led to a statistically significant ($p < 0.05$) decrease in the ulcer index by 9.8 times compared to the indicators of rats in the control group, which corresponded to antiulcer activity at the level of 89.7 %. Prophylactic use of the indicated cryoextract led to an increase in the energy charge in the homogenates of the gastric mucosa ($p < 0.001$) by 35.1 %, an increase in the antioxidant-prooxidant index ($p < 0.001$) by 3.1 times compared to the indicators of rats in the control group, as well as an increase the level of total protein ($p < 0.01$) by 29.0 %, a decrease in the amount of oxidatively modified proteins ($p < 0.01$) by 20.6 % and an increase in the level of phospholipids in the pool of total lipids ($p < 0.001$) by 2.3 times in homogenates of the gastric mucosa relative to the parameters of untreated animals.

The anti-ulcer activity of the cryoextract of the placenta under the therapeutic regimen of use on the model of ulcerogenesis induced by acetic acid was 30.2 %. Administration of the studied cryoextract after trunk cryodenervation of the stomach led to a decrease in total acidity ($p < 0.001$) by 24.2 % and a decrease ($p < 0.001$) in the level of free acidity by 48.7 % and, accordingly, to a

decrease ($p < 0.001$) in the ratio "free/bound acidity" by 2 times compared to the indicators in intact animals.

The hepatotropic effect of cryoextract of the placenta was studied under prophylactic, curative and curative-prophylactic modes of use on models of tetrachloromethane, D-galactosamine and paracetamol liver lesions in rats. Based on the data of biochemical studies of blood and liver homogenates, an assessment of the effect of placenta cryoextract on the functional state of the liver was given. Anticholestatic and energy-stabilizing effects of the investigated cryoextract in acute liver damage were established.

The conducted studies showed that the use of cryoextract of the placenta showed a pronounced hepatoprotective effect on models of acute toxic liver lesions. Prophylactic administration of cryoextract of the placenta led to a decrease in the content of reactants with 2-thiobarbituric acid ($p < 0.01$) by 35.6 %, a decrease in the levels of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase ($p < 0.001$) by 56.0 % and 48.6 %, respectively, a decrease by 37.8 % of the level of γ-glutamyl transpeptidase and an increase in the level of energy charge in liver tissue homogenates ($p = 0.02$) by 18.2 % compared to the indicators of rats with tetrachloromethane hepatitis without treatment. Therapeutic and prophylactic administration of cryoextract of the placenta was accompanied by a decrease in the content of reactants with 2-thiobarbituric acid ($p < 0.001$) by 43.8 %, a decrease in the levels of alanine aminotransferase ($p < 0.001$) by 2.4 times and aspartate aminotransferase ($p < 0.001$) by 45.3 %, and a decrease in the level of total bilirubin ($p < 0.001$) by 53.5 % relative to the indicators of animals with D-galactosamine hepatitis without treatment. Cryoextract of the placenta under the therapeutic regimen led to an increase in the value of the antioxidant-prooxidant index in liver homogenates ($p < 0.01$) by 2.3 times, as well as to a decrease in the activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase ($p < 0.001$) by 44.0 % and 29.6 %, respectively, and a decrease in the level of direct bilirubin ($p < 0.001$) by 52.5 % in peripheral blood relative to the parameters of animals with paracetamol-induced hepatitis without treatment.

The established hepatoprotective effect of placenta cryoextract on models of acute lesions of liver lesions in rats served as the basis for the study of the effectiveness of the preventive use of the specified cryoextract against the background of chronic ethanol-tetrachloromethane liver damage and its combination with liver damage by antiulcer agents - esomeprazole, clarithromycin and metronidazole for their combined use.

The use of cryoextract of the placenta against the background of the combined injection of esomeprazole, clarithromycin and metronidazole in animals with chronic ethanol-tetrachloromethane liver damage in rats led to a weakening of the hepatotoxic effect of antiulcer agents, which was confirmed by a decrease in the activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase ($p < 0.05$) by 30.0 % and 49.2 %, respectively, and a decrease in the concentration of total bilirubin ($p < 0.01$) by 41.7 % compared to the indicators of animals with similar liver damage, which were administered the specified antiulcer drugs, which was lower ($p < 0.001$) by 25.5 %, for the indicators of animals with liver damage, which were not administered drugs.

The combined use of anti-ulcer drugs and placenta cryoextract against the background of chronic ethanol-tetrachloromethane liver damage showed gender-determined differences. Thus, in male rats without a change in hormonal status, a 1.6-fold decrease ($p < 0.001$) in bilirubin content (43.1 %) was demonstrated than in female rats (27.4 %). Administration of placenta cryoextract under similar experimental conditions in female rats without changes in hormonal status was accompanied by 34.5 % lower ($p < 0.01$) γ-glutamyl transpeptidase activity in liver homogenates than in female rats that were not administered the specified cryoextract. The activity of γ-glutamyl transpeptidase in liver homogenates was 45.8 % lower ($p < 0.01$) in female rats after ovariectomy, which were injected with placenta cryoextract, compared to the indicators of females that were not given the specified cryoextract.

The established anti-ulcer and hepatoprotective activity of the cryoextract of the placenta substantiates the feasibility of conducting further preclinical and

clinical studies with the aim of expanding the indications for the use of the studied extract, in particular in gastroenterology and hepatology.

The combined use of anti-ulcer drugs and placenta cryoextract against the background of chronic ethanol-tetrachloromethane liver damage showed gender-determined differences. Thus, in male rats without a change in hormonal status, a 1.6-fold decrease ($p < 0.001$) in bilirubin content (43.1 %) was demonstrated than in female rats (27.4 %). Administration of placenta cryoextract under similar experimental conditions in female rats without changes in hormonal status was accompanied by 34.5 % lower ($p < 0.01$) γ-glutamyl transpeptidase activity in liver homogenates than in female rats that were not administered the specified cryoextract. The activity of γ-glutamyl transpeptidase in liver homogenates was 45.8 % lower ($p < 0.01$) in female rats after ovariectomy, which were injected with placenta cryoextract, compared to the indicators of females that were not given the specified cryoextract.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, the mechanisms of antiulcer activity of cryoextract of the placenta under prophylactic, curative and curative-prophylactic modes of use were investigated on models of alcohol-prednisolone, stress, serotonin and acetic acid gastric lesions in rats. The effects of the combined use of drugs of triple anti-ulcer therapy and cryoextract of the placenta were studied in comparison with monotherapy with antiulcerogenic agents. For the first time, the effect of the combined use of triple anti-ulcer therapy and placenta cryoextract on the course of experimental chronic tetrachloromethane-induced hepatitis with background ethanol-induced liver cirrhosis was studied, and the role of sexual factors in the mechanisms of gastro- and hepatoprotective activity of placenta cryoextract was studied.

The established anti-ulcer and hepatoprotective activity of the cryoextract of the placenta substantiates the feasibility of conducting further preclinical and clinical studies with the aim of expanding the indications for the use of the studied extract, in particular in gastroenterology and hepatology.

The practical significance of the obtained results lies in the fact that the researched provisions set forth in the dissertation have a theoretical and applied orientation and can be used in:

- *educational process* – as a basis for expanding information about modern antiulcer and hepatoprotective drugs in the teaching of pharmacology, clinical pharmacology and internal medicine, in particular gastroenterology, by introducing the obtained information into the scientific process of the relevant departments of medical and pharmaceutical institutions of higher education;
- *practical activities of health care institutions* regarding the expansion of indications for the medical use of placenta cryoextract;
- *research activities* – to conduct further in-depth scientific studies of the antiulcer and hepatotropic effects of placenta cryoextract.

Key words: gastric ulcer, ulcer index, water-immobilization stress, gastroprotection, hepatoprotective chart, ethane cirrhosis, proton pump inhibitors, cryoextract of placenta, antiulcer activity, gastric mucosa, alcohol-prednisolone ulcer, trunk cryodenervation of the stomach, tetrachloromethane hepatitis, gastric secretion, *Helicobacter pylori*.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті у рецензованих фахових періодичних виданнях України, включених до міжнародної наукометричної бази Scopus

1. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ, Чиж МО. Модуляція ліпопероксидації та енергетичного обміну в слизовій оболонці шлунка як механізм активності кріоекстракту плаценти в загоєнні стрес-індукованого ерозивно-виразкового ушкодження. *Гастроентерологія*. 2022; 56 (3): 149–155. DOI: https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.503. Режим доступу: https://gastro.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/503 (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: аналіз літературних даних, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – збір, аналіз та інтерпретація даних; Чижа М.О. – редагування рукопису статті. Видання входить до міжнародних наукометричних баз Scopus (Q4 за класифікацією Scimago Journal & Country Rank))*.
2. **Кошурба ІВ**, Чиж МО, Гладких ФВ, Бєлочкіна ІВ. Вплив кріоекстракту плаценти на метаболічний та функціональний стан печінки за D-галактозамінового гепатиту. *The Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2022; 6 (2): 64–74. DOI: https://doi.org/10.20535/ibb.2022.6.2.264774. Режим доступу: http://ibb.kpi.ua/article/view/264774. (*Особистий внесок здобувача становить 70,0 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків. Внесок співавторів: Чижа М.О. – редагування рукопису статті, загальне керівництво; Гладких Ф.В. – збір, аналіз та інтерпретація даних; Бєлочкіної І.В. – підбір літературних джерел, участь у редагуванні рукопису. Видання входить до міжнародних наукометричних баз Scopus (Q4 за класифікацією Scimago Journal & Country Rank))*.

3. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ, Чиж МО, Бєлочкіна ІВ, Рубльова ТВ. Гепатотропні ефекти трикомпонентної противиразкової терапії та кріоекстракту плаценти: роль статевих чинників у ліпопероксидації. *Фізіологічний журнал*. 2022; 68 (5): 25–32. DOI: https://doi.org/10.15407/fz68.05.025. Режим доступу: https://fz.kiev.ua/index.php?abs=1931. (*Особистий внесок здобувача становить 70,0 % праці: концепція та дизайн роботи, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання тексту, формулювання висновків. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних; Чижа М.О. – редагування рукопису статті, загальне керівництво; Бєлочкіної І.В. – підбір літературних джерел, участь у редагуванні рукопису; Рубльова Т.В. – участь у статистичній обробці отриманих даних. Видання входить до міжнародних наукометричних баз Scopus (Q4 за класифікацією Scimago Journal & Country Rank)).*
4. **Кошурба ІВ**. Дослідження впливу кріоекстракту плаценти на процеси цитолізу та перекисного оксилення ліпідів за CCl_4-індукованого ураження печінки. *Сучасні медичні технології*. 2022; 54 (3): 46–54. DOI: https://doi.org/10.34287/MMT.3(54).2022.9. Режим доступу: https://zmapo-journal.com/index.php/journal/article/view/232 (*Видання входить до міжнародних наукометричних баз Scopus (Q4 за класифікацією Scimago Journal & Country Rank)*).
5. Гладких ФВ, **Кошурба ІВ**, Чиж МО. Характеристика антиульцерогенної активності кріоекстракту плаценти при гострому та хронічному ураженнях шлунка. *Сучасні медичні технології*. 2023; 1 (56): 62–68. DOI: https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.10. Режим доступу: https://zmapo-journal.com/index.php/journal/article/view/255 (*Особистий внесок здобувача становить 70,0 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – збір, аналіз та інтерпретація даних; Чижа М.О. –*

редагування рукопису статті, загальне керівництво. Видання входить до міжнародних наукометричних баз Scopus (Q4 за класифікацією Scimago Journal & Country Rank)).

6. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ, Чиж МО, Марченко ММ, Бєлочкіна ІВ. Характеристика шлункової секреції після кріоденервації шлунка та застосування кріоекстракту плаценти. *The Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2023; 7 (1): 42–51. DOI: https://doi.org/10.20535/ibb.2023.7.1.280183. Режим доступу: http://ibb.kpi.ua/article/view/280183 (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: ідея дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – участь у зборі, аналізі та інтерпретації даних; Чижа М.О. – редагування рукопису статті, загальне керівництво; Марченко М.М. – підбір літературних джерел, участь у редагуванні тексту рукопису; Бєлочкіної І.В. – підбір літературних джерел, участь у редагуванні рукопису. Видання входить до міжнародних наукометричних баз Scopus (Q4 за класифікацією Scimago Journal & Country Rank)*).

7. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ, Чиж МО. Сучасні підходи до лікування виразкової хвороби шлунка та перспективи використання засобів біологічної терапії. *Сучасні медичні технології*. 2023; 2 (57): 58–66. DOI: https://doi.org/10.34287/MMT.2(57).2023.10 Режим доступу: https://zmapo-journal.com/index.php/journal/article/view/267 (*Особистий внесок здобувача становить 70,0 % праці: підбір літературних джерел, написання основного тексту, формулювання висновків. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – участь у зборі, аналізі та інтерпретації даних; Чижа М.О. – редагування рукопису статті, загальне керівництво. Видання входить до міжнародних наукометричних баз Scopus (Q4 за класифікацією Scimago Journal & Country Rank)*).

Статті в іноземних рецензованих періодичних виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз Scopus або Web of Science Core Collection

8. **Koshurba IV**, Chyzh MO, Hladkykh FV, Komorovskyi RR, Marchenko MM. Role of cryopreserved placenta extract in prevention and treatment of paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Scripta Medica*. 2023; 54 (2): 133–9. DOI: https://doi.org/10.5937/scriptamed54-44663. Access: https://aseestant.ceon.rs/index.php/scriptamed/article/view/44663 (*Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: ідея та дизайн роботи, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання тексту. Внесок співавторів: Чижа М.О. – редагування рукопису статті, загальне керівництво; Гладких Ф.В. – участь у зборі, аналізі та інтерпретації даних; Коморовського М.М. – підбір літературних джерел, участь у редагуванні рукопису; Марченко М.М. – підбір літературних джерел, участь у редагуванні тексту рукопису. Фахове видання Республіки Сербської і Боснії та Герцеговини. Видання входить до міжнародних наукометричних баз Scopus (Q4 за класифікацією Scimago Journal & Country Rank*)).

Статті у рецензованих фахових періодичних виданнях України

9. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ, Чиж МО. Оцінка антиульцерогенного ефекту кріоконсервованого екстракту плаценти на моделі спиртово-преднізолонового ураження шлунка. *Медична наука України*. 2022; 18 (2): 3–9. DOI: https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2022.01. Режим доступу: https://msu-journal.com/index.php/journal/article/view/362 (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: ідея та дизайн експерименту, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – участь у зборі, аналізі та інтерпретації даних; Чижа М.О. – редагування рукопису статті, загальне керівництво. Видання категорії Б*).

10. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ, Чиж МО. Вплив кріоекстракту плаценти на стан білково-ліпідного обміну в слизовій оболонці шлунка за експериментальної стрес-індукованої виразки. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2022; 10 (2): 155–64. DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(2):155-164. Режим доступу: https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/251 (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: патентно-інформаційний пошук та аналіз літературних даних, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – участь у зборі, аналізі та інтерпретації даних; Чижа М.О. – редагування рукопису статті, загальне керівництво. Видання категорії Б*).
11. **Кошурба ІВ**, Чиж МО, Гладких ФВ. Гастропротекторна дія кріоконсервованого екстракту плаценти за профілактичного режиму застосування. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. 2022; 1 (63): 20–25. DOI: https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.65.4. Режим доступу: https://med-visnyk.uzhnu.uz.ua/index.php/med/article/view/144 (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: концепція дослідження, патентно-інформаційний пошук та аналіз літературних даних, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків. Внесок співавторів: Чижа М.О. – редагування рукопису статті, загальне керівництво; Гладких Ф.В. – участь у зборі, аналізі та інтерпретації даних. Видання категорії Б*).
12. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ, Чиж МО. Порівняльна характеристика противиразкової активності кріоекстракту плаценти за різних режимів застосування в експерименті. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2022; 2 (2): 65–70. DOI: https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.2.65. Режим доступу: https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/article/view/620 (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: патентно-інформаційний*

пошук та аналіз літературних даних, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – участь у зборі, аналізі та інтерпретації даних; Чижа М.О. – редагування рукопису статті, загальне керівництво. Видання категорії Б).

13. **Кошурба ІВ**. Гепатозахисна дія кріоекстракту плаценти при тетрахлорметановому ураженні печінки. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2022; 10 (4): 333–341. DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):333-341. Режим доступу: https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/290. (*Видання категорії Б*).
14. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ, Чиж МО. Характеристика цитопротективної дії на слизову оболонку шлунка кріоконсервованого екстракту плаценти в умовах водно-імобілізаційного стресу. *Львівський медичний часопис*. 2022; 28 (3–4): 126–139. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2022.3-4.126. Режим доступу: https://amljournal.com/index.php/journal/article/view/297. (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: аналіз літературних даних, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту статті. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – участь у зборі, аналізі та інтерпретації даних; Чижа М.О. – редагування рукопису статті, загальне керівництво. Видання категорії Б*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію дисертації

Тези в іноземних збірниках

15. Chyzh M, **Koshurba I**, Hladkykh F. A study of antiulcer activity of cryoconserved placenta extract on the model of alcohol / predisolone-induced stomach lesions. *Cryobiology (The 59-th Annual Meeting of the Society for Cryobiology «CRYO – 2022»,* **Dublin (Ireland)***)*. 2022; 107 (67): (164–5). DOI: https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2022.11.216.

DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.6865370. (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків. Внесок співавторів: Чижа М.О. – редагування рукопису, загальне керівництво; Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних*).

16. Чиж МО, **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ. Кріоекстракт плаценти – перспективний противиразковий засіб: результати власних досліджень. *Матеріали Міжнародної наукової конференції «Медицина та охорона здоров'я у сучасному суспільстві: актуальні питання та сучасні аспекти»*, 2022 Листопад 3–4; **Ченстохова (Польща)**: Полонійна академія в Ченстохові; 2022, с. 78–82. DOI: https://doi.org/10.30525/978-9934-26-260-9-22 Режим доступу: http://baltijapublishing.lv/omp/index.php/bp/catalog/view/275/7528/15686-1 (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту. Внесок співавторів: Чижа М.О. – загальне керівництво роботою та редагування рукопису; Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних*).

Тези у виданнях України

17. Chyzh M, **Koshurba I**. Comparative evaluation of antiulcerogenic action of cryoconserved placenta extract under different modes of introduction. *Проблеми кріобіології і кріомедицини*. 2022; 32 (4): 310. DOI: https://doi.org/10.15407/cryo32.04.310a. (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: виконання експериментальних досліджень, написання тексту. Внесок співавтора Чижа М.О. – редагування рукопису, загальне керівництво*).

18. **Koshurba I**. Experimental evaluation of antiulcer activity the prophylactic use of placenta cryoextract on model of ethanol-prednisolone gastric lesion. *Abstract book of the scientific-practical conference with international*

participation «Young science 4.0»; 2022 May 30; Kyiv: Shupyk National University of Health of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; 2022, p. 34. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.6580979.

19. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ, Чиж МО. Енергостабілізуюча дія на епітелій слизової оболонки шлунка превентивного застосування кроіоекстракту плаценти за стрес-індукованого ульцерогенезу. *Матеріали IX науково-практичної конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»*; 2022 Вересень 23; Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України); 2022, с. 150–151. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7125310. (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних; Чижа М.О. – редагування рукопису, загальне керівництво*).

20. **Кошурба ІВ**, Чиж МО, Гладких ФВ. Естрогенна детермінація гепатотропної дії кріоекстракту плаценти на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки та трикомпонентної противиразкової терапії в експерименті. *Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Молодіжна наука заради миру та розвитку», присвячена Всесвітньому дню науки*; 2022 Листопад 9–11; Чернівці: Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича МОН України; 2022, с. 69–72. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7495003. (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту. Внесок співавторів: Чижа М.О. – редагування рукопису, загальне керівництво; Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних*).

21. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ, Чиж МО. Дослідження противиразкової активності кріоекстракту плаценти при серотоніновому ульцерогенезі.

Матеріали І науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки»; 2022 Листопад 17; Харків: Харківський національний медичний університет МОЗ України; 2022, с. 112–122. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7391288. (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних; Чижа М.О. – редагування рукопису, загальне керівництво*).

22. **Кошурба ІВ**, Чиж МО, Гладких ФВ. Вивчення противиразкової дії кріоекстракту палаценти на моделі водно-іммобілізаційного стресу за K.Y. Takagi. *Матеріали V науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція»*; 2022 Листопад 17; Харків: Національний фармацевтичний університет МОЗ України; 2022, с. 201–202. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7382216. (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту. Внесок співавторів: Чижа М.О. – редагування рукопису, загальне керівництво; Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних*).

23. **Koshurba IV,** Hladkykh FV. Preclinical study of gastroprotective action of cryopreserved placenta extract. *Abstracts of International scientific interdisciplinary conference «ISIC–2022»*; 2022 November 23–24; Kharkiv: Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. 2022. P. 88–89. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7404700. (*Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: концепція та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання*

основного тексту, формулювання висновків. Внесок співавтора Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних).

24. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ. Оцінка виразності цитопротективної дії кріоекстракту плаценти на моделі хронічної оцтовокислої виразки шлунка. *Тези за матеріалами XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»*; 2022 Листопад 24–25; Запоріжжя: Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України; 2022, с. 102–3. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7424979. (*Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: концепція та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків. Внесок співавтора Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних*).

25. **Кошурба ІВ.** Характеристика гепатопротективної активності кріоекстракту плаценти при Д-галактозаміновому гепатиті. *Матеріали XIX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих науковців та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»;* 2022 Грудень 15–16; Харків: Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна МОН України; 2022, с. 189–90. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7570019.

26. **Кошурба ІВ.** The study of lipid peroxidation and cytolytic processes after the administration of placenta cryoextract on the model of CCl_4-induced hepatitis. *Матеріали Міжвузівської конференції «Медицина третього тисячоліття»;* 2023 Лютий 13–15; Харків: Харківський національний медичний університет МОЗ України; 2023, с. 332–4. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7694985.

27. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ, Чиж МО. Оцінка ефективності застосування кріоекстракту плаценти для зниження гепатотоксичної дії парацетамолу. *Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології»*; 2023

Березень 24; Харків: Національний фармацевтичний університет МОЗ України; 2023, с. 228–9. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7798579. (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних; Чижа М.О. – редагування рукопису, загальне керівництво*).

28. **Кошурба ІВ**, Чиж МО, Гладких ФВ. Дослідження гепатопротективної дії кріоекстракту плаценти на моделі парацетамол-індукованого гепатиту. *Матеріали XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнарожною участю «Перший крок в науку – 2023»*; 2023 Квітень 21–22; Вінниця: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 2023, с. 609–10. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7884585. (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання тексту. Внесок співавторів: Чижа М.О. – редагування рукопису, загальне керівництво; Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних*).

29. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ. Вплив кріоекстракту плаценти на стан шлункової секреції після кріоваготомії. *Матеріали XX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих науковців та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»;* 2023 Травня 25–26; Харків: Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна МОН України; 2023, с. 59–60. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.8022286. (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту. Внесок співавтора Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних*).

30. **Koshurba IV**, Chyzh MO, Hladkykh FV. Characterization of the hepatoprotective activity of placenta cryoextract on liver lesions of various etiologies. *Abstract book of the Annual Conference of Young Scientists "Cold in Biology and Medicine – 2023"*; 2023 May 23-th; Kharkiv: Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 2023, p. 19. DOI: http://doi.org/10.5281/zenodo.7965341. (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: виконання експериментальних досліджень, написання тексту. Внесок співавторів: Чижа М.О. – редагування рукопису, загальне керівництво Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних*).

31. **Кошурба ІВ**, Чиж МО, Гладких ФВ. Кріоекстракт плаценти – перспективний вітчизняний біотехнологічний препарат з гепатопротективною активністю. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «XI наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»: тези доп. (м. Дніпро, 14–15 червня 2023 р.,). Гастроентерологія*. 2023;57(2):103. DOI: http://doi.org/10.5281/zenodo.8094628 (*Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: ідея та дизайн роботи, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання тексту. Внесок співавторів: Чижа М.О. – редагування рукопису, загальне керівництво; Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних*).

ЗМІСТ

Стор.

АНОТАЦІЯ……..… 2

ЗМІСТ……...……..... 25

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ ТА СКОРОЧЕНЬ.... 28

ВСТУП ……..……..……...….. 29

РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА ТА ПАТОЛОГІЇ ПЕЧІНКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)……. 42

1.1 Сучасне уявлення про етіологію та патогенез виразкової хвороби шлунка та підходи до гастропротекції……..……. 42

1.2 Синтетичні та природні гепатопротектори у клінічній практиці…….…… 52

1.3 Кріоконсервований екстракт плаценти (КЕП) як потенційний противиразковий та гепатозахисний засіб……. 59

Висновки до розділу 1……..……..……..……. 64

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ……... 65

2.1 Характеристика КЕП……... 65

2.2 Дослідження гастропротективної дії……. 66

2.2.1 Модель спиртово-преднізолонової виразки шлунка... 67

2.2.2 Модель стресової виразки шлунка…… 67

2.2.3 Модель серотонін-індукованої виразки шлунка……. 67

2.2.4 Модель хронічної оцтовокислої виразки шлунка…... 68

2.2.5 Модель стовбурової кріоденервації шлунка…… 68

2.3 Дослідження гепатотропної активності……. 70

2.3.1 Модель тетрахлорметан-індукованого гепатиту……. 70

2.3.2 Модель D-галактозамінового гепатиту…… 71

2.3.3 Модель парацетамолового гепатиту…….…… 71

2.3.4 Модель хронічного тетрахлорметан-індукованого гепатиту з етанол-індукованим цирозом…….. 71

2.3.5 Моделі недостатності статевих гормонів та режими замісної гормонотерапії…….. 72
2.4 Характеристика методик дослідження……..…….. 72
2.4.1 Макроскопічна оцінка слизової оболонки шлунка…. 75
2.4.2 Дослідження шлункової секреції…….. 75
2.4.3 Біохімічні дослідження……..... 75
2.4.4 Патоморфологічні дослідження……... 82
2.4.5 Методи статистичної обробки…….…….. 82
2.4.6 Біоетичні аспекти дослідження……..……. 83
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО ЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ……... 85
3.1 Макроскопічна оцінка впливу КЕП на стан слизової оболонки шлунка на моделі спиртово-преднізолонової виразки……... 85
3.2 Характеристика противиразкової активності КЕП на моделі стресової виразки шлунка…….…. 91
3.3 Оцінка антиульцерогенної активності КЕП на моделі серотонін-індукованої виразки шлунка……... 105
3.4 Дослідження гастропротективної дії КЕП на моделі хронічної оцтовокислої виразки шлунка……. 107
3.5 Вивчення впливу КЕП на стан шлункової секреції після стовбурової кріоденервації шлунка……..……. 110
Висновки до розділу 3……..……. 112
РОЗДІЛ 4 ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТОТРОПНОЇ ДІЇ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО ЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ГОСТРИХ УРАЖЕННЯХ ПЕЧІНКИ……...……... 114
4.1 Вивчення гепатозахисних властивостей КЕП на моделі тетрахлорметан-індукованого гепатиту……... 114
4.2 Оцінка гепатопротекторної дії КЕП на моделі D-галактозамінового гепатиту……. 124
4.3 Вивчення гепатозахисної дії КЕП на моделі парацетамолового гепатиту……... 132
Висновки до розділу 4……..……. 138

РОЗДІЛ 5 ПОПЕРЕДЖЕННЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ПРОТИВИРАЗКОВИХ ЗАСОБІВ ЗА ДОПОМОГОЮ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО ЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ……... 140
5.1 Вплив КЕП на гепатотропні ефекти комбінованого застосування езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки…….……... 140
5.2 Статеві відмінності та вплив гонадектомії на гепатопротекторну дію КЕП…….. 146
Висновки до розділу 5……...…….……..… 157
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ…….... 159
ВИСНОВКИ……..…... 175
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ……..……...… 179
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ……..….. 180
ДОДАТОК *А* Список публікацій здобувача……..……..….. 211
ДОДАТОК *Б* Перелік рисунків…….. 225
ДОДАТОК *В* Перелік таблиць…… 227
ДОДАТОК *Г* Акти впровадження…….…. 232

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АсАТ – аспартатамінотрансфераза
АлАТ – аланінамінотрансфераза
АДФ – аденозиндифосфорна кислота
АМФ – аденозинмонофосфорна кислота
АОС – антиоксидантна система
АПІ – антиоксидантно-прооксидантний індекс
АТФ – аденозинтрифосфорна кислота
в/м – внутрішньом'язово
в/шл – внутрішньошлунково
ВІ – виразковий індекс
ВХ – виразкова хвороба
ВІС – водно-імобілізаційний стрес
ГДЗ – гастродуоденальна зона
ДГА – D-галактозамін
ДПК – дванадцятипала кишка
Е/К/М – езомепразол, кларитраміцин та метронідазол
ЕТХМ – етанол-тетрахлорметан-індуковане ураження печінки
ЕЗ – енергетичний заряд
ЗБ – загальний білок
ІПКіК – Інститут проблем кріобіології і кріомедицини
ІПП – інгібітори протонної помпи
КЕП – кріоконсервований екстракт плаценти
ЛЗ – лікарські засоби
МСК – мультипотентні стовбурові клітини
ОМБ – окисні модифікації білків
ПВА – противиразкова активність
ПГ – простагландини
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
р/д – раз на день
рис. – рисунок
СКШ – стовбурова кріоденервація шлунка
СО – слизова оболонка
СОД – супероксиддисмутаза
СОШ – слизова оболонка шлунка
СПС – спиртово-преднізолонова суміш
табл. – таблиця
ТБК-РП – продукти, що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою
ТХМ – тетрахлорметан (CCl_4)
ФЛ – фосфоліпіди
ФНП-α – фактор некрозу пухлин-α
ЦОГ – циклооксигеназа
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
95 % ДІ: – 95 % довірчий інтервал
γ-ГТП – гама-глутамілтранспептидаза
G-SH – відновлений глутатіон
HCl – хлористоводнева (соляна) кислота
LQ – верхня межа нижнього квартиля (lower quartile)
m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного
Me – медіана
NO – монооксид нітрогену
UQ – нижня межа верхнього квартиля (upper quartile)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Хвороби органів травлення є шостою найпоширенішою причиною смерті у світі та у 2019 р. призвели до 2,56 млн. смертей. В Україні ці недуги є третьою із п'яти основних причин смерті згідно з висновками дослідження Global Burden of Disease [1]. Смертність від хвороб органів травлення серед населення України була зафіксована як одна з найвищих у світі. У національному масштабі у 1990 р. було зафіксовано 16 845 летальних випадків, що склало 2,7 % від загальної кількості смертей. У 2019 р. цей показник збільшився майже вдвічі – зафіксовано 30 239 випадків, що складає 4,3 % від загальної кількості смертей [1].

Посідаючи одне з провідних місць серед захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), ВХ має надзвичайне медико-соціальне значення, адже поширеність вказаної патології становить 5,0–10,0 %, а смертність коливається від 6 до 9,7 випадків на 100 тис. населення [2, 3]. На сьогоднішній день ВХ розглядають як поліетіологічне, генетично та патогенетично неоднорідне захворювання. Серед етіопатогенетичних механізмів розвитку ВХ на сьогоднішній день виділяють ацидопептичний фактор, інфекцію, викликану *Helicobacter pylori (H. pylori)*, імунологічні та метаболічні порушення та ін. [4].

Варто зазначити, що ВХ, виступаючи хронічним захворюванням із рецидивуючим перебігом, згідно VI Маастрихтського консенсусу/ Флорентійського консенсусу з лікування інфекції *H. pylori* (2022 р.), потребує проведення курсового лікування із застосуванням антисекреторних препаратів та ЛЗ для ерадикації *H. pylori*. Спільним для всіх схем ерадикації *H. pylori* виступають інгібітори протонної помп (ІПП). З моменту появи

омепразолу у 1989 р. ІПП стали основним засобом лікування захворювань, пов'язаних із підвищеною кислотністю шлунка. До ЛЗ ерадикації *H. pylori* належать препарати колоїдного вісмуту субцитрату (де-нол, гастронорм та ін.), похідні нітроімідазолів (метронідазол), антибактеріальних ЛЗ (амоксицилін, кларитроміцин та ін.) [5, 6, 7, 8]. Проте, існуючі схеми лікування ВХ не враховують індивідуальні адаптаційні особливості пацієнтів та недостатньо задовільняють клініцистів, оскільки протокольні препарати мають власні побічні ефекти.

Крім того, від взаємодії противиразкових ЛЗ за їх одночасного застосування (так зване явище поліпрагмазії), зростає ймовірність медикаментозного ураження печінки. Так при прийомі 6 та більше препаратів частота гепатотропних побічних ефектів сягає 80,0 % [9, 10, 11]. Ураження печінки медикаментами займають друге місце після токсичних гепатитів, викликаних етиловим або метиловим спиртами та сурогатами алкоголю. Майже 50,0 % всіх випадків гострої печінкової недостатності обумовлені ЛЗ, а загальна смертність за медикаментозних уражень печінки сягає 5,0–11,9 % [10]. До числа найуживаніших ЛЗ із доведеною гепатотоксичною дією належать, зокрема, антибактеріальні препарати. Загалом же захворювання печінки вражають понад 10,0 % населення планети та входить до числа п'яти найпоширеніших причин смерті в усьому світі [13, 14].

На сьогодні існує велика потреба в клітинній терапії, яку можна було б впровадити в практику у клінічнозначущих обсягах з метою послаблення фіброзної реакції, пов'язаної з цирозом печінки. Одним з видів клітинної терапії є застосування мультипотентних стовбурових клітин (МСК). Відомо, що МСК деактивують зірчасті клітини печінки та на експериментальних моделях здатні сповільнювати фіброзне прогресування цирозу. Іншим перспективним напрямком біологічної терапії у пацієнтів з патологію печінки є застосування засобів, отриманих з фетоплацентарнго комплексу, які містять низку біологічно активних речовини та володіють

антиоксидантною, протизапальною, імуномодулюючою активністю та ін. біологічними ефектами [12].

У якості потенційного гепатозахисного ЛЗ з ПВА нашу увагу привернув КЕП, який, за даними літератури, нівелює ульцерогенну дію нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), не впливаючи при цьому на їх терапевтичну ефективність [15, 16, 17]. Shen L.H. та співав. зазначають, що екстракт плаценти, з одного боку, може зменшити інтерстиціальне відкладення колагену в печінці, ліпогенез та інфільтрацію клітин запалення, а з іншого боку, він може запобігти гепатоцелюлярній дегенерації шляхом поглинання активних форм кисню, інгібування продукції запальної цитокінів, регуляції інтенсивності процесів апоптозу і некрозу гепатоцитів, а також сприяння регенерації гепатоцитів, що робить його перспективним засобом для захисту печінки [12].

Вперше кріоконсервований препарат плацентарної тканини людини отримано науковцями ІПКіК НАН України [18, 19]. В наукових роботах співробітників ІПКіК НАН України отримано переконливі дані, що КЕП виступає високоактивним модулятором фізіологічних функцій та має широкий спектр біологічної активності – протизапальна, антиоксидантна, імуномоделююча, репаративна, нефропротекторна, метаболотропна, остеотропна, кардіопротекторна та ін. [18, 19, 20].

Зв‘язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках відомчої науково-дослідної роботи (НДР) відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців» (шифр 2.2.6.147, номер державної реєстрації 0121U113328, термін виконання: 2022–2026 рр., керівник – в. о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України, к. мед. н., старший дослідник Чиж М.О.). Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради ІПКіК НАН України (витяг з протоколу № 12 від 15 грудня 2022 р.).

Мета роботи: встановити вплив кріоекстракту плаценти на перебіг виразкування шлунка та токсичні ураження печінки.

Задля досягнення поставленої мети потребують вирішення наступні **завдання**:

1. Охарактеризувати вплив кріоекстракту плаценти на перебіг гострого спиртово-преднізолонового та серотонін-індукованого ульцерогенезу.
2. Дооослідити противиразкову дію кріоекстракту плаценти при стрес-індукованих виразках шлунка.
3. Встановити вплив кріоекстракту плаценти на загоєння хронічної оцтовокислої виразки та стан шлункової секреції після стовбурової кріоденервації шлунка.
4. Оцінити гепатотропні ефекти кріоекстракту плаценти при гострих токсичних ураженнях печінки за динамікою біохімічних показників.
5. Вивчити дію кріоекстракту плаценти на гепатотропні ефекти комбінованого застосування езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу на тлі хронічного етанол-тетрахорметан-індукованого ураження печінки у щурів.
6. З’ясувати статеві відмінності та вплив гонадектомії на гепатопротекторні ефекти кріоекстракту плаценти.

Об‘єкт дослідження – перебіг патологічних змін у слизовій оболонці шлунка та печінці щурів на тлі експериментального виразкування та ураження паренхіми печінки.

Предмет дослідження – біологічні властивості кріоекстракту плаценти та препаратів потрійної противиразкової терапії.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше досліджено механізми противиразкової активності КЕП за профілактичного, лікувального та лікувально-профілактичного режимів застосування на

моделях спиртово-преднізолонового, стресового, серотонінового та оцтовокислого уражень шлунка у щурів. Вивчено ефекти комбінованого застосування препаратів потрійної противиразкової терапії та КЕП в порівнянні з терапією антиульцерогенними засобами.

Вперше вивчено вплив комбінованого застосування потрійної противиразкової терапії та КЕП на перебіг експериментального хронічного тетрахлорметан-індукованого гепатиту з фоновим етанол-індукованим цирозом печінки та вивчено роль статевих чинників у механізмах гепатопротекторної активності КЕП.

У результаті проведеного дослідження сформульовано низку нових наукових положень і висновків, запропонованих особисто здобувачем.

Основні наукові положення, що виносяться на захист:

1. Встановлено, що найвища противиразкова активність кріоекстракту плаценти при спиртово-преднізалоновому ураженні шлунка проявляється при застосуванні КЕП у профілактичному і лікувально-профілактичному режимах. Профілактичне введення кріоекстракту плаценти призводило до статистично вірогідного ($p < 0,05$) зниження виразкового індексу у 7,4 рази відносно показників тварин контрольної групи, що відповідало противиразковій активності на рівні 86,5 %. За лікувального режиму застосування вказаного кріоекстракту відмічена противиразкова активність на рівні 22,2 %. Лікувально-профілактичне застосування кріоекстракту плаценти чинило антиульцерогенну дію на рівні 92,3 %, що співставляється з аналогічною активністю езомепразолу (97,4 %).
2. Доведено, що на моделі стрес-індукованої виразки шлунка введення кріоекстракту плаценти протидіє індукції оксидативного та нітрозативного стресу у слизовій оболонці шлунка і приводить до підвищення антиоксидантно-прооксидантного індексу ($p < 0,001$) у 3,1 рази, зниження стрес-

індукованої гіперекспресії iNOS ($p < 0,001$) на 58,4 %, зростання рівня загального білка ($p < 0,01$) на 29,0 %, зменшення вмісту окисномодифікованих білків ($p < 0,01$) на 20,6 % та зростання рівня фосфоліпідів у пулі загальних ліпідів ($p < 0,001$) у 2,3 рази, а також до зростання енергетичного заряду в слизовій оболонці шлунка ($p < 0,001$) на 35,1 %, відносно показників нелікованих тварин, внаслідок чого статистично вірогідно ($p < 0,05$) знижується виразковий індекс відносно показників щурів контрольної групи у 9,8 разів, що відповідає противиразковій активності на рівні 89,7 %.

3. Противиразкова активність кріоекстракту плаценти за лікувального режиму застосування на моделі ульцерогенезу, індукованого оцтовою кислотою, становила 30,2 %. Введення кріоекстракту плаценти після стовбурової кріоденервації шлунка, яка викликала зниження загальної кислотності шлункового соку на 33,7 % і рівня вільної кислотності у 4,1 рази відносно показників інтактних тварин, сприяє відновленню умов для нормальної фізіології процесів травлення, а саме відновленню балансу між рівнями вільної та зв’язаної кислотності, співвідношення яких підвищувалось у 2,3 рази порівняно з показниками щурів після кріоденервації шлунка без застосування кріоекстракту.
4. Застосування кріоекстракту плаценти проявляє виразну гепатозахисну дію на моделях гострих токсичних уражень печінки. Профілактичне введення кріоекстракту плаценти тваринам з тетрахлорметан-індукованим гепатитом призводило до зниження вмісту реактантів з 2-тіобрарбітуровою кислотою ($p < 0,01$) на 35,6 % в печінці, зниження рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази ($p < 0,001$) на 56,0 % та 48,6 % відповідно, зниження на 37,8 % рівня γ - глутамілтраспептидази в сироватці крові та зростання рівня

енергетичного заряду в тканині печінки ($p = 0,02$) на 18,2 % відносно показників щурів без лікування. Лікувально-профілактичне введення кріоекстракту плаценти тваринам з D - галактозамін-індукованим гепатитом супроводжувалося зниженням вмісту реактантів з 2-тіобрарбітуровою кислотою ($p < 0,001$) на 43,8 %, зниженням рівнів аланінамінотрансферази ($p < 0,001$) у 2,4 рази та аспартатамінотрансферази ($p < 0,001$) на 45,3 %, та зниженням рівню загального білірубіну ($p < 0,001$) на 53,5 % відносно показників тварин без лікування. Кріоекстракт плаценти за лікувального режиму застосування у щурів з парацетамол-індукованим гепатитом призводив до зростання значення антиоксидантно-прооксидантного індексу у гомогенатах печінки ($p < 0,01$) у 2,3 рази, а також до зниження активності аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази ($p < 0,001$) на 44,0 % і 29,6 % відповідно та зниження рівня прямого білірубіну ($p < 0,001$) на 52,5 % у сироватці крові відносно показників тварин без лікування.

5. Застосування кріоекстракту плаценти на тлі комбінованого нарізного введення езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу у щурів з хронічним етанол-тетрахлорметановим ураженням печінки призводило до ослаблення гепатотоксичної дії противиразкових засобів, що підтверджувалось зниженням активності аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази ($p < 0,05$) на 30,0 % та 49,2 % відповідно та зниженням концентрації загального білірубіну ($p < 0,01$) на 41,7 % відносно показників тварин з аналогічним ураженням печінки, яким вводили вказані противиразкові препарати, що було нижчим ($p < 0,001$) на 25,5 %, за показники тварин з ураженням печінки, яким не вводили медикаментозні засоби.
6. Комбіноване застосування противиразкових препаратів на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження

печінки проявляло гендерно детерміновані відмінності. Так, у самиць щурів без зміни гормонального статусу відмічено у 1,9 рази нижче ($p < 0,01$) значення антиоксидантно-прооксидантного індексу та нижчий рівень загального білка. Введення кріоекстракту плаценти в аналогічних умовах експерименту у самиць щурів без зміни гормонального статусу супроводжувалось вдвічі більшим ($p < 0,01$) зростанням зазначеного індексу, ніж у щурів-самців та також привело до відновлення білоксинтезуючої функції печінки у щурів обох статей, що вказує на виразніші актиоксидантні властивості досліджуваного кріоекстракту у самиць. На тлі надлишкового введення статевих гормонів у самиць встановлене на 20,8 % більше зниження рівня лужної фосфатази, в той час як гонадектомія призвела до більш виразного зниження рівня вказаного ферменту у самців, що вказує на цитопротективні властивості жіночих статевих гормонів.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що викладені в дисертаційному досліджені положення, мають теоретико-прикладну спрямованість і можуть бути використані у:

- *освітньому процесі* – як основа для розширення відомостей про сучасні противиразкові та гепатозахисні ЛЗ у викладанні фармакології, клінічної фармакології та внутрішньої медицини, зокрема гастроентерології, впровадження отриманих відомостей у науковий процес відповідних кафедр медичних та фармацевтичних закладів вищої освіти;
- *практичній діяльності* закладів охорони здоров’я щодо розширення показів до медичного застосування КЕП;

- *науково-дослідній діяльності* – для проведення подальших поглиблених наукових досліджень противиразкового та гепатотропного ефектів КЕП.

Результати роботи впроваджено у наукову, практичну та освітню діяльність:

- лабораторії кріоморфології відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (Акт впровадження від 21.02.2023 р.);
- відділення променевої патології та паліативної допомоги Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (Акт впровадження від 20.02.2023 р.);
- кафедри загальної та клінічно патології медичного факультету Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (Акт впровадження від 21.02.2023 р.);
- кафедри промислової біотехнології та біофармації факультету біотехнології і біотехніки Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» Міністерства освіти і науки України (Акт впровадження від 09.02.2023 р.).

Методи дослідження. Задля вирішення завдань роботи розроблено комплексну програму дослідження, реалізація якої досягалась низкою методів:

1. патофізіологічні (метод моделювання патологічного процесу) – для відтворення уражень шлунка та печінки;
2. макроскопічні – для оцінки стану СО шлунка щурів;
3. патоморфологічні – при дослідженні стану СОШ;

4. біохімічні – при дослідження змін з боку крові та гомогенатів СОШ та печінки;
5. статистичні методи – для опрацювання отриманих даних та оцінки їх значущості (W-критерій Шапіро-Вілка, критерій Левена, t-критерій Ст'юдента, U-критерій Манна-Уітні, F-критерій Фішера).

Особистий внесок дисертанта. Дисертація є самостійним закінченим науковим дослідженням автора. Дисертантом визначено основний напрям, мету та завдання дослідження; складено план роботи та розроблені її основні теоретичні і практичні положення. Автором проведено аналіз вітчизняних та закордонних публікацій за напрямом дослідження. Здобувачем самостійно проведено статистичне опрацювання первинних даних за допомогою стандартних статистичних методів і викладено в матеріалах дисертації у вигляді таблиць та графіків. Самостійно написані розділи дисертації. Дисертант спільно з науковим керівником сформулював основні положення та висновки роботи. Підготовлено публікації за матеріалами дисертаційної роботи у періодичних фахових наукових виданнях.

У роботах, опублікованих у співавторстві з науковим керівником к. мед. н., старш. досл. Чижом М.О., PhD Гладких Ф.В., к. біол. н., старш. наук. співроб. Бєлочкіною І.В., д. біол. н., проф. Марченком М.М. д. мед. н., проф. Коморовським Р.Р., к. біол. н. Рубльовою Т.В. особистий внесок здобувача полягає:

- у роботі [27] – у проведенні патентно-інформаційного пошуку, написанні основного тексту, формулюванні висновків;
- у роботах [21, 25, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44] – у проведенні патентно-інформаційного пошуку, розробці дизайну дослідження противиразкової активності КЕП, проведенні експериментальних досліджень, статистичній обробці результатів, написанні основного тексту, формулюванні висновків;
- у роботах [22, 24, 28, 33, 45, 46, 47, 48, 50, 51] – у розробці дизайну дослідження гепатотропної дії КЕП, проведенні експериментальних

досліджень, статистичній обробці результатів, написанні основного тексту, формулюванні висновків;

- у роботах [26, 49] – у проведенні патентно-інформаційного пошуку, розробці дизайну дослідження впливу КЕП на шлункову секрецію після стовбурової кріоденервації шлунка, проведенні експериментальних досліджень, написанні основного тексту, формулюванні висновків;
- у роботах [23, 40] – у розробці дизайну дослідження статевих відмінностей гепатотропної дії КЕП та противиразкових засобів, проведенні експериментальних досліджень, написанні основного тексту, формулюванні висновків;

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати дисертаційного дослідження, теоретичні та практичні висновки та рекомендації були оприлюднені та доповідались на 17 вітчизняних та закордонних науково-практичних заходах (у тому числі 1 – у формі усної доповіді та публікації тез, 6 – у формі постерної доповіді та публікації тез та 10 – у формі опублікування тез у збірнику матеріалів):

1. Annual Conference of Young Scientists "Cold in Biology and Medicine – 2022" (25 May 2022, **Kharkiv, Ukraine**);
2. **S**cientific-practical conference with international participation "Young science 4.0" (30 May 2022, **Kyiv, Ukraine**);
3. The 59-th Annual Meeting of the Society for Cryobiology "CRYO – 2022" (19–22 July 2022 **Dublin, Ireland**);
4. IX науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (23 вересня 2022 р., **м. Тернопіль, Україна**);
5. International scientific conference "Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects" (3–4 November 2022, **Czestochowa, Poland**);

6. Міжнародна науково-практична конференція «Молодіжна наука заради миру та розвитку» (9–11 листопада 2022 р., **м. Чернівці, України**);
7. І науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки» (17 листопада 2022 р., **м. Харків, Україна**);
8. V науково-практична конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (17 листопада 2022 р., **м. Харків, Україна**);
9. XVI Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 24–25 листопада 2022 р., **м. Запоріжжя, Україна**);
10. International scientific interdisciplinary conference "ISIC – 2022"; 23–24 November 2022, **Kharkiv, Ukraine**);
11. XIX Міжнародна наукова конференція студентів, молодих науковців та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»; 15–16 грудня 2022 р., **м. Харків, Україна**);
12. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (13–15 лютого 2023 р., **м. Харків, Україна**);
13. XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнарожною участю «Перший крок в науку – 2023» (21–22 квітня 2023 р., **м. Вінниця, Україна**);
14. Annual Conference of Young Scientists "Cold in Biology and Medicine – 2023" (23 May 2023, **Kharkiv, Ukraine**);
15. III Міжнародна науково-практична конференція «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (24 березня 2023 р., **м. Харків, Україна**);

16. XX Міжнародна наукова конференція студентів, молодих науковців та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»; 25–26 травня 2023 р., **м. Харків, Україна**);
17. Науково-практична конференція з міжнародною участю «XI наукова сесія інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (14–15 червня 2023 р., **м. Дніпро, Україна**).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 31 наукову роботу, у тому числі 14 статей, з яких 8 – у рецензованих фахових періодичних виданнях, включених до міжнародної наукометричної бази Scopus, та 6 статей – у рецензованих фахових періодичних виданнях України за спеціальністю «222 – Медицина» категорії Б та 17 тез (у тому числі 2 – у збірниках закордонних конференцій та 15 – у збірниках тез вітчизняних науково-практичних заходів). Одноосібно опубліковано 5 праць – 2 статті, у тому числі 1 – у виданні, включеному до наукометричної бази Scopus та 3 тез.

Структура та обсяг дисертації. Структура дисертації обумовлена її метою, задачами, об’єктом і предметом, а також логікою розкриття теми дослідження та викладенням його результатів. Робота складається із основної частини (вступу, п’яти розділів, узагальнення, висновків та практичних рекомендацій), списку використаних джерел та 5 додатків. Загальний обсяг дисертації становить 235 сторінок, з яких 149 сторінок основного тексту. Роботу ілюструють 19 рисунків та 43 таблиці. Список використаних джерел займає 33 сторінки та складається з 240 найменувань, з яких 169 – закордонні та 71 – вітчизняні публікації.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА ТА ПАТОЛОГІЇ ПЕЧІНКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Хвороби органів травлення є шостою найпоширенішою причиною смерті у світі та у 2019 р. призвели до 2,56 мільйонів смертей. В Україні ці недуги є третьою із п'яти основних причин смерті згідно з Висновками з дослідження Global Burden of Disease за 2019 р. Смертність від хвороб органів травлення в населення України була зафіксована, як одна з найвищих у світі. У національному масштабі в 1990 р. було зафіксовано 16 845 смертей, що склало 2,7 % від загальної кількості смертей. У 2019 р. цей показник збільшився майже вдвічі – зафіксовано 30 239 випадків, що складає 4,3 % від загальної кількості смертей [1].

За даними Державного закладу «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України» госпітальна захворюваність на хвороби органів травлення (К00–К93 згідно Міжнародної класифікації хвороб XI перегляду) в Україні у 2020 р. становила 430 593 випадків серед дорослого населення, з яких 11 976 – летальні випадки.

1.1 Сучасне уявлення про етіологію та патогенез виразкової хвороби шлунка та підходи до гастропротекції

ВХ посідає провідне місце у загальній структурі захворювань органів травлення – поширеність цієї патології в загальній популяції на сьогоднішній день становить 5,0–10,0 %, а смертність коливається від 6 до 9,7 випадків на 100 тис. населення [2, 3]. Протягом останніх десятиліть відмічається зниження захворюваності на ВХ, що обумовлено відкриттям ролі інфекції

H. pylori у її розвитку, проте частота ускладнень ВХ не характеризується пропорційністю аналогічної тенденції [49].

В основі ВХ виступає пошкодження СО шлунково-кишкового тракту (ШКТ) з формуванням дефекту, який розповсюджується на підслизову або власну м'язову пластинку та локалізується переважно в шлунка або проксимальному відділі дванадцятипалої кишки (ДПК) [53]. Огляд епідеміології ускладнень ВХ показав, що виразкова кровотеча є найпоширенішим ускладненням. Частота кровотеч виразкової етіології в загальній популяції становить від 0,02 до 0,06 %, із середньозваженою 30-денною смертністю 8,6 %. Частота перфорації виразкової етіології коливається від 0,004 до 0,014 %, із середньозваженою за розміром вибірки 30-денною смертністю 23,5 %. Хоча перфорація зустрічається рідше, при співвідношенні «перфорація : кровотеча» приблизно 1 : 6, вона є найпоширенішим показанням до екстреної операції та є причиною приблизно 40,0 % усіх смертей, пов'язаних із ВХ [54, 55].

До факторів ризику розвитку ВХ належать інфікування *H. pylori*, стать (чоловіки > жінки), генетична схильність (успадковується збільшена кількість парієтальних клітин), гіперпродукція пепсиногену, гастрину, підвищена чутливість парієтальних клітин до гастрину, група крові (0^{I}), Rh^{+}, зменшення активності α_1-антитрипсину, α_2-макроглобуліну, дефіцит глікопротеїнів, дефіцит секреторного імуноглобуліну А, дефіцит лужної фосфатази, холінестерази, розлади моторики гастродуоденальної зони (ГДЗ) (підвищений тонус *n. vagus*), паління, психоемоційні стресові стани, розлади харчової поведінки, вживання НПЗЗ, глюкокортикостероїдів, резерпіну, дефіцит харчування, вікове зниження рівня простагландинів (ПГ) та ін. [55, 56].

Вказані фактори спричинюють зниження захисних властивостей СОШ, так дефіцит ПГ порушує секрецію цитопротективних бікарбонатів та знижує кровообіг у СО, поліморфізм гену інтерлейкіну 1β (ІЛ-1β) обумовлює

зниження його продукції у СОШ [57, 58, 59]. Зміст основних теорій патогенезу ВХ наведено у табл. 1.1.1.

Таблиця 1.1.1

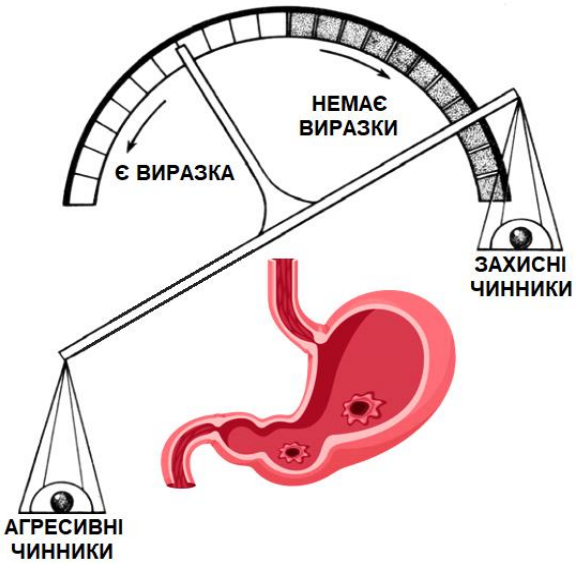
Основні теорії патогенезу ВХ [4, 60, 61, 62, 63]

№ з/п	Теорія	Дослідник	Зміст теорії
1	Теорія циркуляції	John Hunter, 1772 [64]	Шлункова кислота нейтралізується шляхом постійної циркуляції лужної крові в тканинах.
2	Теорія ішемії	Rudolf Virchow, 1853 [65]	Наявність або відсутність у СОШ кінцевих артерій, спазм чи тромбоз яких є причиною локалізованої виразки.
3	Теорія травлення	Heinrich Quincke, 1882 [66]	ВХ спричинена протеолітичною дією пепсину та корозійною дією шлункової кислоти.
4	Немає кислоти – немає ВХ	Dragutin Schwartz, 1910 [67]	Гіперсекреція шлункової кислоти є причиною ВХ.
5	Нервова теорія	Gustav Bergmann, 1913 [68]	Порушення нейромедіаторів у центральній нервовій системі є причиною ВХ.
6	Функціональ-но-механічна теорія	Ludwig Aschoff, 1918 [69]	Розтирання їжі при її проходженні через вузький пілоричний відділ шлунка призводить до ВХ.
7	Теорія запалення	Georg Ernst Konjetzny, 1923 [70]	Хронічний гастрит і дуоденіт викликають ВХ шлунка і дванадцятипалої кишки.
8	Теорія психосома-тики	Franz Gabriel Alexander, 1943 [71]	Причиною ВХ є соціальні, психологічні та поведінкові фактори.
9	Теорія стресу	Hans Selye, 1950 [72]	Причиною ВХ є стрес, викликаний рисами особистості, соціальними та природними подіями.
10	Теорія балансу	Harry Shay, та David Sun, 1963 [73]	ВХ є результатом дисбалансу захисних і агресивних факторів у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту.

Продовження таблиці 1.1.1

11	Кортиковіс-церальна теорія	Костянтин Биков та Іван Курцин, 1966 [74]	Порушення збуджувальних і гальмівних процесів у корі головного мозку є причиною ВХ.
12	Механізм подвійного обмеження	Minoru Oi, 1966 [4]	ВХ є результатом взаємодії анатомічних та функціональних факторів.
13	Теорія *H. pylori*	Barry Marshal та Robin Warren, 1988 [77]	ВХ є інфекційним захворюванням, спричиненим *H. pylori*.

Загальновизнаною на сьогоднішній день є концепція дисбалансу між факторами агресії та захисними властивостями СО, як передумова розвитку ВХ. Цю концепцію наочно ілюструють «ваги», запропоновані H. Shay та D.C. Sun (рис. 1.1). [73].



Фактори «агресії»
- HCl та її гіперпродукція,
- пепсиноген та пепсин,
- збільшення питомої ваги парієтальних клітин,
- гіперпродукція гастрину,
- порушення евакуації вмісту зі шлунка та ДПК,
- інфекція *H. pylori* та ін.

Фактори «захисту»
- продукція та якісний склад захисного слизу СО,
- секреція бікарбонатів,
- регенераторная активність епітеліальних клітин СО,
- адекватне кровопостачання СО, достатній вміст ПГ та ін.

Рис. 1.1 **Співвідношення факторів «агресії/захисту» у патогенезі ВХ** [73]

Зростання поширеності та вірулентності інфекції *H. pylori* наприкінці XIX ст. розглядається як один з чинників зростання захворюваності на ВХ саме у той період [75]. *H. pylori* – це грамнегативна спіральна мікроаерофільна бактерія, яка колонізує антральний відділ та тіло шлунка, виживаючи в суворих умовах за допомогою механізмів кислотостійкості та факторів колонізації: мікроорганізм створює навколо себе осередок кислотонейтралізуючих речовин за допомогою ферменту уреази [76]. Потенційну роль *H. pylori* у патогенезі ВХ вперше обґрунтували J.R. Warren та D. Marshall у 1983 р. [77]. За даними літератури близько 50,0 % населення світу інфіковані *H. pylori* у СОШ, проте ВХ виникає лише у 10,0–20,0 %. Механізм, за допомогою якого *H. pylori* індукує розвиток різних типів уражень СО ГДЗ, до кінця не з'ясований. Інфекція *H. pylori* може призвести до гіпохлоргідрії або гіперхлоргідрії, таким чином визначаючи тип пептичної виразки. Основними медіаторами інфекції *H. pylori* є цитокіни, які пригнічують секрецію парієтальних клітин, проте *H. pylori* може й безпосередньо впливати на α-субодиницю H^+/K^+-АТФ-ази, або пригнічують вироблення гастрину, що призводить у свою чергу до посилення секреції гістаміну, а згодом до збільшення секреції HCl у шлунку [3]. Варто зазначити, що *H. pylori* має різну поширеність (1,0–90,0 %) навіть у хворих з перфорованими виразками, більше того, виразки також можуть розвиватися й за відсутності інфекції *H. pylori* [55, 78]. Хоча лише успішна ерадикація *H. pylori* має першорядне значення для лікування та запобігання рецидивам ВХ, зростаюча поширеність стійкості інфекції до антибактеріальних ЛЗ стала глобальною проблемою.

При раціональному лікуванні загоєння виразки можна досягти у 80,0–90,0 % хворих. Однак більш-менш стійкі результати спостерігаються лише у 35,0–40,0 % [79]. Медикаментозне лікування ВХ реалізується здебільшого ЛЗ трьох груп: (1) антисекреторні препарати, (2) ЛЗ для ерадикації *H. pylori* та (3) засоби, які підвищують бар'єрні властивості СО. На сьогодні серед антисекреторних препаратів мають клінічне застосування блокатори H_2-

рецепторів гістаміну (циметидин, ранітидин, фамотидин та ін.), ІПП (омепразол, лансопразол та ін.), антациди (альмагель, фосфалюгель, маалокс та ін.), антагоністи гастринових рецепторів (проглумід, мілід та ін.), адсорбенти (ентеросгель та ін.) та ін. До групи ЛЗ для ерадикації *H. pylori* належать: препарати колоїдного вісмуту субцитрату (де-нол, гастронорм та ін.), похідні нітроімідазолів (метронідазол), антибактеріальні ЛЗ (амоксицилін, кларитроміцин та ін.). До препаратів, які підвищують захисні властивості СО, належать: стимулятори слизоутворення (карбеноксолон), препарати простагландинів та стимулятори їх синтезу (мізопростол, ребаміпід та ін.), плівкоутворюючі (сукральфат, де-нол та ін.) та ін. [3].

До противиразкової терапії також включають широкий спектр ЛЗ, які володіють гастропротективною дією: антиоксиданти (мексидол, гіпоксен та ін.), репаранти (солкосерил, актовегін та ін.), вітаміни (токоферолу ацетат та ін.), спазмолітики (дротаверин, пірензепін та ін.), препарати анаболічної дії (метилурацил, месалазин та ін.) та ін. [80, 81].

Для лікування інфекції *H. pylori* розроблено різні комбінації ІПП та протимікробних засобів. Ці режими включають потрійну терапію, квадротерапію, що містить вісмут, послідовну терапію та супутню терапію (квадротерапію без вісмуту). Положення VI Маастрихтського консенсусу (2022 р.) передбачають, що ефективність схем лікування має досягати рівня ерадикації *H. pylori* щонайменше 80,0 % [82]. Якщо рівень ерадикації становить 95,0 %–100,0 % це оцінюється як «A» або відмінний, рівень ерадикації 90,0 %–95,0 % вважається «B» або добре, 85,0 %–89,0 % як «C» або задовільно, 81,0 %-84,0 % як «D» або погано, та ≤ 80,0 % як «F» або неприйнятно [83].

Перша ефективна антихелікобактерна терапія була введена у 1980-х роках та складалася з комбінації вісмуту, тетрацикліну та метронідазолу, яку застосовували протягом двох тижнів [3, 84]. Стандартна терапія першої лінії – це потрійна терапія, що складається з ІПП та двох антибіотиків, таких як

кларитроміцин та амоксицилін або метронідазол, які застосовують протягом 7–14 днів (табл. 1.1.2) [3, 85].

Таблиця 1.1.2

Схеми ерадикації *H. pylori* та їх ефективність [3, 86]

Тип	Тривалість	Ефективність
Перша лінія [85]		
Стандартна потрійна терапія: ІПП + два антибіотики (кларитроміцин + метронідазол або амоксицилін)	7–14 днів	70,0–85,0 %
Друга лінія [87, 88]		
Вісмутовмісна квадротерапія: ІПП + сіль вісмуту + тетрациклін + метронідазол	14 днів	77,0–93,0 %
Супутня терапія не на основі вісмуту: ІПП + кларитроміцин + амоксицилін + метронідазол	14 днів	75,0–90,0 %
Потрійна терапія левофлоксацином: ІПП + амоксицилін + левофлоксацин	14 днів	74,0–81,0 %
Режими порятунку [89]		
Потрійна терапія на основі рифабутину: ІПП + рифабутин + амоксицилін	10 днів	66,0–70,0 %

Однак із зростанням поширеності резистентності до антибіотиків, особливо до кларитроміцину, впродовж 10–15 років спостерігається помітне зниження ефективності потрійної терапії. Ерадикація *H. pylori* повинна базуватися на тестах на антимікробну чутливість. Оскільки тестування на чутливість часто недоступне в клінічній практиці, вибір терапії першої лінії має ґрунтуватися на місцевій поширеності резистентності до антибіотиків, а від схеми на основі кларитроміцину слід відмовитися в регіонах, де рівень місцевої резистентності до кларитроміцину перевищує 15,0 %. [3, 90]. Швидкість ерадикації можна збільшити за допомогою високих доз ІПП та збільшення тривалості лікування до 14 днів [91].

Терапія другої лінії призначається, якщо схема першої лінії не дає результатів, і вона не повинна включати метронідазол або кларитроміцин [86]. Потрійна терапія левофлоксацином (ІПП, амоксицилін та левофлоксацин) протягом 14 днів є ефективною терапією, що забезпечує ерадикацію між 74,0–81,0 % [87]. Якщо пацієнт отримував лікування першої лінії за схемою на основі кларитроміцину, кращим варіантом лікування є квадротерапія вісмутом із показниками ерадикації 77,0–93,0 % або схема подвійної терапії у високих дозах амоксициліну та ІПП, так як *H. pylori* рідко розвиває стійкість до амоксициліну [88]. Незважаючи на розроблені рекомендації щодо вибору правильної схеми лікування, у 5,0–10,0 % хворих залишається персистуюча інфекція *H. pylori*. Найпоширенішими причинами неефективності двох методів лікування є недостатня чутливість або резистентність *H. pylori* до одного або кількох антибіотиків, у цьому випадку настійно рекомендується тестування на чутливість [3].

Якщо принаймні три рекомендовані варіанти виявилися безуспішними, однією із загальноприйнятих схем порятунку є потрійна терапія на основі рифабутину (ІПП, рифабутин та амоксицилін) протягом 10 днів із рівнем ерадикації 66,0–70,0 % [89], але слід враховувати побічні ефекти рифабутину, зокрема його мієлотоксичність [92].

Рекомендації щодо лікування інфекції *H. pylori* оновлюються кожні 5 років, що знаходить своє відображення у положеннях Маастрихтського консенсусу (Маастрихт I (1996 р.), Маастрихт II (2000 р.) Маастрихт III (2005 р.), Маастрихт IV (2010 р.), Маастрихт V (2016 р.), Маастрихт VI (2022 р.)), і відрізняється в різних географічних регіонах, оскільки рівень резистентності *H. pylori* до амоксициліну, кларитроміцину, метронідазолу, левофлоксацину та ін. антибактеріальних ЛЗ різниться територіально [85] (табл. 1.1.3).

Таблиця 1.1.3

Поширеність антибіотикорезистентності *H. pylori* до кларитроміцину, метронідазолу та левофлоксацину за регіонами Всесвітньої організації охорони здоров'я, % (95 % ДІ) [83, 93]

Рік	Амокси-цилін	Кларитро-міцин	Метроні-дазол	Левофлок-сацин	Кларитро-міцин + Метроні-дазол
Регіон Америки					
2008 р.	—	11 (3–19)	26 (10–42)	—	—
2011 р.	—	9 (2–15)	21 (13–33)	11 (5–16)	—
2016 р.	8 (3–13)	20 (12–28)	29 (0–59)	19 (11–27)	—
Регіон Східного Середземномор'я					
2008 р.	—	29 (18–39)	57 (47–68)	12 (4–20)	2 (0–5)
2011 р.	—	25 (12–38)	67 (56–68)	32 (12–51)	20 (4–37)
2016 р.	14 (10–18)	32 (24–41)	60 (49–71)	24 (6–41)	14 (8–21)
Європейський регіон					
2008 р.	—	28 (24–32)	38 (33–43)	15 (12–18)	15 (10–20)
2011 р.	—	23 (20–27)	33 (25–40)	13 (9–17)	12 (8–15)
2016 р.	0 (0–0)	28 (25–31)	46 (34–58)	12 (8–15)	23 (11–36)
Регіон Південно-Східної Азії					
2008 р.	—	13 (4–22)	99 (98–100)	—	—
2011 р.	—	0 (0–4)	63 (57–68)	5 (3–11)	—
2016 р.	12 (6–17)	21 (1–42)	53 (30–77)	29 (16–42)	—
Західно-тихоокеанський регіон					
2008 р.	—	32 (16–47)	52 (29–76)	12 (8–17)	4 (2–6)
2011 р.	—	34 (25–43)	54 (44–64)	16 (13–20)	8 (5–11)
2016 р.	1 (1–1)	35 (30–40)	57 (52–62)	31 (27–36)	14 (11–17)

Зважаючи на географічні різниці у чутливості до антибактеріальних ЛЗ запропоновано альтернативні схеми лікування для різних територій: Азіатсько-Тихоокеанського регіону, країн, що розвиваються, Європи та Сполучених Штатів Америки (табл. 1.1.4).

Таблиця 1.1.4

Схеми лікування інфекції *H. pylori* у різних географічних регіонах [83]

Лінія	**Азіатсько-Тихоокеанський регіон** [94]	**Країни, що розвиваються** [95]	**Європа** [96]	**Сполучені Штати Америки** [97]
I	*Потрійна терапія* (ІПП+КЛА+АМО/МЕТ)	*Потрійна терапія* (ІПП+КЛА+АМО/ФУР)	*Потрійна терапія* (режим з ІПП+КЛА)	*Потрійна терапія* (ІПП+КЛА+АМО/МЕТ)
	Квадротерапія з ВСМ (ІПП+ВСМ+МЕТ+ТЕТ)	*Квадротерапія* (ІПП+КЛА+АМО+ВСМ/МЕТ або ІПП+ВСМ+МЕТ+ТЕТ)	*Квадротерапія з ВСМ* (при високій стійкості до КЛА)	*Квадротерапія з ВІС* (ВСМ+МЕТ+ТЕТ+РАН)
		Послідовна терапія (ІПП+АМО та ІПП+КЛА+НД)	*Послідовна терапія* (при високій стійкості до кларитроміцину)	*Послідовна терапія* (ІПП+АМО та ІПП+КЛА+ТІМ)
II	*Квадротерапія з ВСМ* (ІПП+ВСМ+МЕТ+ТЕТ)	*Квадротерапія з ВСМ* (ІПП+ВІС+ТЕТ+МЕТ/ФУР)	*Квадротерапія з ВСМ*	*Квадротерапія з ВІС* (ІПП+ТЕТ+ВСМ+МЕТ)
	Потрійна терапія з ЛЕВ (ІПП+ЛЕВ+АМО)	*Потрійна терапія з ЛЕВ:* (ІПП+ЛЕВ+ВСМ/ФУР/АМО)	*Потрійна терапія з ЛЕВ*	*Потрійна терапія з ЛЕВ* (ІПП+АМО+ЛЕВ)
	Потрійна терапія з РІФ (ІПП+РІФ+АМО)			
III	*Потрійна терапія з РІФ* (ІПП+РІФ+АМО)	*Потрійна терапія з ЛЕВ або ФУР* (ІПП+АМО+ЛЕВ/РІФ або ІПП+ФУР+ЛЕВ)	Керуючись тестуванням на антимікробну чутливітть	

Примітки: АМО – амоксицилін, ВСМ – вісмут; КЛА – кларитроміцин, ФУР – фуразолідон, ЛФ – левофлоксацин, МТ – метронідазол; НД – нітронідазол, РАН – ранітидин; РІФ – ріфабутин, ТЕТ – тетрациклін; ТІМ – тімідазол.

Слід зазначити, що схеми лікування першої лінії та лікування невідкладної допомоги, загалом, подібні (див. табл. 1.3). Спільним для всіх схем ерадикації *H. pylori* виступають ІПП. З моменту появи омепразолу ІПП стали основним засобом лікування захворювань, пов'язаних із кислотністю шлунка. У порівнянні з попередніми препаратами, такими як блокатори H_2-рецепторів гістаміну, синтетичні аналоги простагландинів і антихолінергічні препарати, ІПП продемонстрували постійну переносимість пацієнтами, чудову безпеку та, загалом, кращу здатність пригнічувати кислоту, ніж попередні препарати [98]. Проте, тривале пригнічення секреції шлункової кислоти ІПП дозволяє мікробним патогенам колонізувати верхні відділи ШКТ, що призводить до підвищення ризику кишкових інфекцій, таких як *Salmonella* та *Campylobacter*, а також до розвитку позалікарняної пневмонії [99, 100]. Саме через побічні ефекти ЛЗ при лікуванні ВХ викликає зацікавленість можливість застосування засобів біологічної терапії.

1.2 Синтетичні та природні гепатопротектори у клінічній практиці

Захворювання печінки вражають понад 10,0 % населення планети та входить до числа п'яти найпоширеніших причин смерті в усьому світі [13, 14]. Неалкогольна жирова хвороба є найпоширенішою патологією печінки з частотою 40,0 %, за нею слідують вірусні гепатити В і С та ураження печінки алкоголем, частота яких становить відповідно 30,0 %, 15,0 % та 11,0 % серед усіх хворих з гепатопатіями [14]. Вірусні та алкогольні захворювання печінки, медикаментозні ураження, аутоімунний гепатит та первинний біліарний цироз можуть з часом прогресувати до термінальних стадій захворювання печінки, які стали однією з головних причин смерті в усьому світі [101].

У період 2007–2017 рр. стандартизована за віком поширеність хронічних захворювань печінки зросла на 10,4 %, та станом на 2017 р. було

зафіксовано 1,5 млрд. випадків [102]. За даними Scaglione S. та співав. хронічні захворювання печінки щорічно викликають цироз у 633 тис. пацієнтів із поширеністю від 4,5 % до 9,0 % у всьому світі [103]. Декомпенсація виникає приблизно у 20,0 %–25,0 % пацієнтів з цирозом печінки, що становить 150–200 тис. пацієнтів на рік [104]. Декомпенсований цироз є 14 за поширеністю причиною смерті дорослих у світі та 4 − у Центральній Європі. Це призводить до 1 млн. смертей на рік у всьому світі та 170 тис. на рік у Європі [105].

Таблиця 1.2

Глобальна епідеміологія хронічних захворювань печінки [104]

Захворюваня печінки	**Захворюва-ність (млн.)**	**Пошире-ність (%)**	**Поточна оцінка (млн.)**	**Майбутня оцінка 2030 р. (млн.)**
Вірусний гепатит В	4,5–6	3,6	240	120
Вірусний гепатит С	3–4	2,5	170	85
Алкогольна хвороба печінки	16,6	4,5	–	19,3
Неалкогольна жирова хвороба печінки	13,6	5–8	570	16,2
Неалкоголнй стеатогепатит	2,5	< 4	145	3,8

Пацієнти з хронічним захворюванням печінки мають ризик виникнення позапечінкових ускладнень, пов’язаних із цирозом печінки та портальною гіпертензією, а також органоспецифічних ускладнень певних захворювань печінки. Ці ускладнення можуть погіршити якість життя, а також підвищити захворюваність і смертність до і після трансплантації печінки [106]. Існують дані, які свідчать про те, що у пацієнтів з цирозом печінки частота ускладнень (кровотечі, уповільненого загоєння та більшої частоти рецидивів виразки шлунка) більше порівняно із загальною популяцією [107]. У дослідженні Kamalaporn P. та ін. поширеність пептичної виразки (ПВХ) у пацієнтів з цирозом печінки, за даними ендоскопічних скринінгових

досліджень, становила приблизно 5,0–20,0 % у порівнянні з 2,0–4,0 % у загальній популяції [108]. Окислювальний стрес, який спричиняє пошкодження тканин шлунка при цирозі, може бути одним із компонентів, що спричиняє розвитку виразкової кровотечі [109]. Дослідження показали, що ВХ була причиною кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту майже у 10,0 % пацієнтів з цирозом [110].

Згідно з висновками Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України» в абсолютних числах, відповідно до оціночних даних, в Україні станом на 01.01.2021 р. вірусом гепатиту С інфіковано1 342 418 осіб, вірусом гепатиту В – 559 341 особи. У листопаді 2019 р. Україна приєдналася до Глобальної стратегії з елімінації вірусних гепатитів В та С, ухваливши Державну стратегію протидії інфікування вірусом імунодефіциту людини/синдромом набутого імунодефіциту людини, туберкульозу та вірусного гепатиту до 2030 р. В рамках зазначеної Стратегії визначено ключові цілі і завдання спрямовані на елімінацію вірусних гепатитів як загрози громадському здоров’ю. Відповідно до цілей Стратегії до 2030 р. 90,0 % осіб з вірусними гепатитами мають бути виявлені та проліковані. Варто відзначити, що більша частина хворих на вірусні гепатити є особами репродуктивного віку, що спричинює ще більший економічний та соціальний тягар, оскільки, внаслідок вертикального шляху передачі від матері до плоду зростає кількість новонароджених з гострими та хронічними формами вірусних гепатитів [111, 112, 113].

Відмічається неухильне зростання частоти розвитку хімічних гепатозів, які виникають внаслідок кумуляції в організмі різних ксенобіотиків. Гепатотоксичними ефектами володіють деякі продукти побутової хімії, алкоголь, промислові отрути (хлоровані вуглеводні, похідні бензолу, напівметали), ЛЗ (ізоніазид, німесулід, парацетамол, тетрациклін, фторотан, фурадонін, кардорон), отруйні рослини та ін. [114]. Токсичні гепатити можуть виникати незалежно від шляху надходження гепатотоксину – інгаляційного, парентерального чи ентерального, оскільки печінка забезпечує

біотрансформацію практично всіх ксенобіотиків. Залежно від інтенсивності надходження гепатотоксичних речовин може відбуватись масивний некроз гепатоцитів з розвитком гострої печінкової недостатності або ж хронічна інтоксикація з поступовими дегенеративними змінами, як при хронічних вірусних гепатитах при виснаженні компенсаторних можливостей організму.

За хронічного ураження печінки токсичними речовинами частіше спостерігається розвиток жирової дистрофії на тлі змін сполучної тканини у вигляді неспецифічного реактивного гепатиту [115, 116].

Все вище наведене визначає необхідність пошуку нових резервів, а також методів корекції, спрямованих на підтримку структурної цілісності та функціональної стабільності печінки [114].

Гепатопротектори – це фармакотерапевтична група різнорідних ЛЗ, які перешкоджають руйнуванню клітинних мембран та стимулюють регенерацію гепатоцитів. В Україні наразі немає єдиної загальноприйнятої класифікації гепатопротекторів. На сьогоднішній день до числа гепатопротекторів належать речовини різної хімічної будови, які умовно поділяють на 6 груп [117]:

1. гепатопротектори рослинного походження (легалон, силімар, карсил, росилімар, гепабене, біеносилім, сибектан, фосфонціале, гепафор, артихол та ін);
2. фосфоліпідні препарати (ессенціале, резалют, фосфоглів, еслівер, фосфонціале, ліволін, еслідин, вітрум ейконол, сикод та ін.);
3. похідні амінокислот (L-орнітин-L-аспартат, глутамін-аргінін, адеметіонін, метіонін та ін.);
4. препарати урсодезоксихолевої кислоти (грінтерол, укрлів, урослів, урсофальк, урсохол та ін.);
5. селеновмісні засоби (селеназа, лівонорм, детоксил та ін.);
6. препарати інших груп (токоферолу ацетат, кислота аскорбінова та ін.).

За провідним механізмом дії гепатопротектори поділяють на:

1. антиоксиданти;
2. засоби, які стимулюють репарацію мембран гепатоцитів;
3. стимулятори регенерації паренхіми печінки.

Згідно з анатомо-терапевтичною класифікацією ЛЗ (АТС-класифікації), гепатопротектори займають своє місце в групі лікарських препаратів, що впливають на травну систему та метаболізм (А), призначені для лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів (А05) [117]. Назва групи при цьому звучить як «препарати, які застосовують при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини» (А05В). До цієї групи «гепатотропних засобів» (А05ВА) належать: А05ВА01 – Аргініну глутамат, А05ВА03 – Силімарин, А05ВА04 – Цитіолон, А05ВА05 – Епомедіол, А05ВА06 – Орнітину оксоглурат, А05ВА07 – Тидіацинку аргінін, А05ВА08 – Гліцризинова кислота, А05ВА09 – Метадоксин, А05ВА10 – Фосфоліпіди.

ЛЗ з кодом А05ВА02 – α-ліпоєва кислота було виключено з групи гепатотропних засобів через його більшу значущість як препарат, призначений для боротьби з ускладненнями цукрового діабету. В даний час ця сполука займає своє місце в індексі АТС під кодом А16АХ01 – «Інші засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Різні речовини, що впливають на систему травлення та метаболізм» [117].

Деякі з відомих нам гепатопротекторів були поміщені в інші категорії АТС-класифікації. Так, незамінна амінокислота метіонін розташована в групі V03AB – антидоти (V03AB26), її хімічна сполука з аденозилом – адеметіонін (S-аденозил-L-метіонін, S-аденозилметіонін) – у групі «Інші засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Амінокислоти та їх похідні». Конкретна згадка про натуральні фосфоліпіди є тільки в групі засобів, що впливають на дихальну систему, а саме у розділі R07AA «Інші засоби, що діють на респіраторну систему – Легеневі сурфактанти». ЛЗ, що містять есенціальні фосфоліпіди, отримали широке поширення, проте своє місце в АТС-класифікації як повноцінний препарат не знайшли, та враховуються статистиками країн, де ця речовина зареєстрована та дозволена

до медичного застосування під універсальним кодом – A05BA50 – «Різні гепатотропні препарати». Причина подібної «мозаїчності» розташування ЛЗ гепатопротекторної дії в АТС-класифікації може бути пояснена як відсутністю єдиного міжнародно визнаного підходу до визначення цієї групи, так, і різнорідністю показань до застосування [117].

Сучасна пандемія важкого гострого респіраторного синдрому, спричиненого COVID-19, вплинула на поширеність гострих медикаментозних гепатитів та хронічних захворювань печінки. На сьогодні наявна ціла низка діагностичних та терапевтичних засобів для лікування фіброзу печінки, портальної гіпертензії, гепатоцелюлярної карциноми та ін. Проте, незважаючи на значні досягнення в хірургічному та фармакологічному лікуванні, гострі та хронічні захворювання печінки можуть призвести до незворотного її пошкодження та, зрештою, до печінкової недостатності.

На даний момент найкращим варіантом лікування пацієнтів із термінальною стадією захворювання печінки є трансплантація печінки, проте необхідна кількість донорської печінки значно перевищує пропозицію. Все більшу роль у відновленні функції органів відіграє клітинна терапія, яка може бути інтегрована в протоколи трансплантації органів [118]. Привертають увагу клітинні лінії, які зустрічаються як у печінці плода, так і в дорослому організмі – гепатобласти, які можуть диференціюватися в холангіоцити та гепатоцити. Гепатобластам приписують провідну роль у регенеративному потенціалі печінки після пошкодження. Доведено, що гепатобласти ефективно виконують роль, яка вважалася можливою лише через нішу резидентних стовбурових клітин у печінці, подібно до того, як гемопоетичні стовбурові клітини є резидентними стовбуровими клітинами в кістковому мозку [119].

На сьогодні існує велика потреба в клітинній терапії, яку можна було б розширити в клінічно значущих кількостях. Одним із таких типів клітин є МСК. Дослідниками докладені зусилля для використання потенціалу

диференціювання МСК для заміни пошкоджених гепатоцитів. Великий прогрес був досягнутий за наслідками відкриття Takahashi K. та Yamanaka S. методу зворотної диференціації соматичних клітин у стан індукованої плюрипотентної стовбурової клітини [120]. Як відомо, МСК володіють власною імуномодулюючою дією, сприяючи активації Т-клітин та здатні пригнічувати проліферацію клітинних популяцій, таких як природні кілери (NK-клітини) та макрофаги, через міжклітинний контакт та секретовані цитокіни. Встановлено, що вони деактивують зірчасті клітини печінки та на експериментальних моделях здатні сповільнювати фіброзне прогресування цирозу. На сьогодні досліджені різні методи біотехнологічного лікування уражень печінки, починаючи від трансплантації аутологічних МСК до доставки генів і модифікації клітин та отримання моноклональних антитіл. Нещодавні доклінічні та клінічні досягнення біологічної терапії як у лікуванні фіброзу печінки, так і в діагностичних заходах, є перспективними для продовження та подальшого розвитку цих досліджень [121].

Одним з перспективних напрямків біологічної терапії у пацієнтів з патологію печінки є застосування засобів, отриманих з фетоплацентарного комплексу, які містять низку біологічно активних речовини, що виявляють антиоксидантну, протизапальну, імуномодулюючу дію та уповільнюють старіння [12]. Одним з таких препаратів виступає екстракт плаценти людини.

Shen L.H. та співав. зазначають, що екстракт плаценти може покращити структуру та функцію печінки: з одного боку, він може зменшити інтерстиціальне відкладення колагену в печінці, ліпогенез та інфільтрацію запалення; з іншого боку, він може запобігти гепатоцелюлярній дегенерації шляхом поглинання активних форм кисню та інгібування запальної продукції цитокінів, сприяти подальшій оптимізації апоптозу та некрозу гепатоцитів та активувати регенерації гепатоцитів, що робить його перспективним засобом для захисту печінки [12].

1.3 Кріоконсервований екстракт плаценти як потенційний противиразковий та гепатозахисний засіб

Перспективним напрямком у лікуванні ВХ та патології печінки є застосування засобів біологічної терапії, джерелами яких виступають мікроорганізми, органи та тканини рослинного або тваринного походження, клітини або рідини (у тому числі кров та плазма) людського або тваринного походження та біотехнологічні клітинні конструкції [122].

Xianfeng X. та співав. експериментально довели терапевтичну ефективність застосування МСК, отриманих з жирової тканини, при гастропатії, індукованій індометацином [123]. У дослідженні [124] показано, що введення низькомолекулярної фракції кордової крові (до 5 кДа) тваринам з виразкою, індукованою ацетилсаліциловою кислотою, сприяє модуляції процесів перикисного окислення ліпідів (ПОЛ) у СОШ та прискорює процеси регенерації.

Плацентарна терапія застосовується у комплексному лікуванні низки захворювань, а також для прискорення регенерації тканин з початку XX століття [122, 145]. У 1933 р. проф. Філатов В.П. запропонував використовувати препарати плаценти як допоміжну терапію при пересадці тканин, що дозволило йому у 1943 р. здійснити часткову наскрізну трансплантацію рогівки [125]. Takagi K. та співав. встановили, що введення екстракту плаценти при експериментальній ВХ, індукованій оцтовою кислотою, призвело до статистично вірогідного ($p < 0,05$) загоєння дефектів СОШ вже на 15-й день експерименту [126, 145].

Вперше кріоконсервований препарат плацентарної тканини людини отримано науковцями ІПКіК НАН України. Добре відомо, що плацента є природним «депо» та продуцентом практично всього спектру біологічно активних речовин, що забезпечують ріст та розвиток плоду під час внутрішньоутробного розвитку. Вона забезпечує процеси трофіки та білковий синтез, газообмін, гормоновиділення та гормонорегуляцію,

регуляцію кров'яного тиску, зсідання крові, антитоксичну функцію та виділення метаболітів, депонування біологічно активних речовин, імунну регуляцію, регуляцію процесів перекисного окислення ліпідів та ін. [128, 129, 130, 131, 132, 133, 145].

У тканинах плаценти відмічається висока активність ряду ферментів: дихальні ферменти (моноамінооксидаза, система цитохромоксидаз), каталаза, нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат-діафорази, сукцинатдегідрогеназа, системи гістамін-гістаміназа, ацетилхолін-ацетилхолінестераза, фактори згортання крові та фібринолізу та ін. У плаценті відбувається синтез білків, що відносяться до класу інтерлейкінів (ІЛ) – ІЛ*1*, ІЛ*6*, ІЛ*8*, ІЛ*2*, однією з функцій яких є індукція гуморальних факторів неспецифічної резистентності, а секретований клітинами трансформуючий фактор росту стимулює репарацію за рахунок активації МСК та процесів неоваскуляризації [18, 134]. До складу препаратів плаценти входить ряд факторів росту (гепатоцитів (HGF), інсуліноподібний (IGF), фібробластів (FGF), епідермальний (EGF), нервів (NGF), колоніестимулюючий (CSF)) та системних білкових та стероїдних гормонів, цитомединів, імунних факторів та ін. [18, 134, 145]. У тканинах плаценти синтезуються пептиди, які є структурними аналогами ендорфінів та енкефалінів, які регулюють імунну відповідь клітинного та гуморального типу (табл. 1.3).

Таблиця 1.3

Біологічно активні речовини, які містяться в КЕП [18]

Назва біологічно активних речовини	**Характеристика**	**Вміст**
-1-	*-2-*	*-3-*
α-фетопротеїн	Активатор (або інгібітор) росту ембріональних, трансформованих, активованих імунокомпетентних клітин	429±75 мМЕ/мл
Хоріонічний гонадотропін	Активатор імунної системи, стимулює виробку стероїдних гормонів (тестостерон та естрадіол)	26,8±8 мМЕ/мл

Продовження таблиці 1.3

Естрадіол	Репродуктивна функція, кардіопротекторна дія	755±48 пМоль/мл
Прогестерон	Репродуктивна функція, кардіопротекторна дія	226±110 нМоль/мл
Пролактин	Вплив на розвиток вторинних статевих ознак, еритропоетична дія, регуляція жирового обміну	705±129 мМЕ/мл
α-мікроглобуліну фертильності	Підготовка до вагітності, процес зачаття, нормальний розвиток фетоплацентарної одиниці	1470±173 нг/мл
Лактоферин	Стимуляція лактації	1270±223 нг/мл
Соматотропний гормон	Гормон росту, анаболічна дія	5,64 нг/мл
Лютеїнізуючий гормон	Гормон гіпофізу, секреція естрогенів, прогестерону, тестостерону	7,8±1,9 МЕ/л
Фолікулостимулю-ючий гормон	Гормон гіпофизу, сприяє дозріванню фолікулів в яєчниках та сперматогенезу	7,1±2,3 мМЕ/л
Тестостерон	Диференціювання та функціонування репродуктивної системи, анаболічна дія	3,68±1,06 нМоль/мл
Тиреотропний гормон	Стимуляція функції щитоподібної залози, імуномоделююча дія	291±13 мМЕ/л
Трийодтиронін	Стимуляція обміну речовин, росту та диференціювання тканин, процеси розмноження, гемопоез	2,1±0,6 пМоль/л
Тироксин	Стимуляція обміну речовин, росту та диференціювання тканин, процеси розмноження, гемопоез	5,6±0,99 пМоль/л
Кортизол	Обмін білків, вуглеводів, жирів та нуклеїнових кислот	1392±515 нМоль/мл
Колонієстимулю-ючий фактор	Проліферація клітин кісткового мозку	9,87 нг/мл
ФНП-α	Інгібітор проліферації ракових клітин	84,5 пкг/мл
ІЛ1β	Регуляція диференціювання поліпотентних стовбурових клітин, імуноендокринної системи	201,7 пкг/мл
ІЛ4	Регуляція диференціювання поліпотентних стовбурових клітин, імуноендокринної системи	21,7 пкг/мл

Продовження таблиці 1.3

ІЛ6	Регуляція диференціювання поліпотентних стовбурових клітин, імуноендокринної системи	114,9 пкг/мл
Загальний білок	Пластична функція	76,5±14 мг/1 г ваги
Білки з молекулярною масою 20–100 кДа	Пластична функція	70–80 %
Білки з молекулярною масою нижче 20 кДа	Пластична функція	20–30 %

Відомо, що КЕП впливає на органи-мішені, стимулюючи їх функціонування, та підвищує неспецифічну резистентність організму до несприятливих факторів зовнішнього середовища та стресових чинників, стимулює репаративні властивості при пошкодженнях та захворюваннях різного ґенезу [18, 132, 134, 136, 137].

У дослідженні [135] продемонстрована доцільність застосування кріоконсервованої плаценти у комплексній терапії гострого λ-карагінен-зумовленого запалення шлунка. У роботі [129] встановлено, що доповнення схеми лікування подагричного артриту КЕП у пацієнтів з ожирінням призводить до нормалізації ліпідного та пуринового обмінів у цих пацієнтів. Шепітько К.В. встановив ефективність використання препаратів плаценти в умовах експериментального гострого асептичного перитоніту за даними патоморфологічних досліджень СО кишківника [132]. Експериментально доведена ефективність застосування КЕП для індукції ефективної суперовуляції на моделі хронічного запалення яєчників, за антифосфоліпідного синдрому [135]. Рєпін М.В. та співав. показали здатність КЕП чинити нефропротекторну дію шляхом нормалізації морфофункціонального стану нирок [138, 145]. Ковальов Г.А. та співав. встановили, що препарати плаценти проявляють виразний стимулюючий плив на процеси репарації на моделі холодових ран, зокрема шляхом зменшення мікробного обсемінення [139, 145]. Ліхіцький О.О. та співав. довели стимулюючий вплив кріоконсервованих препаратів плаценти на

процеси проліферації та диференціювання клітинних та тканинних компонентів кісткової тканини в динаміці репаративного остеогенезу після травматичного ушкодження [140, 145].

У серії робіт [141, 142, 143, 144] наведено дані експериментальних досліджень ефективності застосування КЕП з метою послаблення ульцерогенної дії НПЗЗ. Так, у робот [141] встановлено, що профілактичне введення КЕП при індометациновому ураженні шлунка чинить ПВА на рівні 69,1 %. При ураженні шлунка диклофенаком натрію ПВА КЕП становила 92,1 % [142]. У тварин з мелоксикам-індукованою виразкою ПВА становила 100,0 % [143]. Крім того за даними літератури [15, 16] КЕП здатен нівелювати ульцерогенну дію ацетилсаліцилової кислоти та ібупрофену.

Дані літератури [15, 16, 141, 142, 143, 144] про спектр біологічної дії КЕП та можливі механізми його притивиразкової активності при медикаментозному ульцерогенезі знайшли своє відображення у рис. 1.2.

Рис. 1.2 **Механізми реалізації гастропротективної активності КЕП на тлі ульцерогенної дії НПЗЗ** [145]

Усе вище наведене обумовлює мету та задачі дослідження.

Висновки до розділу 1

1. Хвороби органів травлення є шостою найпоширенішою причиною смерті у світі та є третьою із п’яти основних причин смерті в Україні Госпітальна захворюваність на хвороби органів травлення (К00–К93 згідно Міжнародної класифікації хвороб XI перегляду) в Україні у 2020 р. становила 430 593 випадків серед дорослого населення, з яких 11 976 – летальні випадки.
2. Перспективним напрямком у лікуванні хворих на ВХ та патологію печінки є застосування засобів біологічної терапії. На сьогодні існує велика потреба в клітинній терапії, яку можна було б впровадити в практику у клінічнозначущих обсягах. Найперспективнішими напрямками біологічної терапії у гастроентерології та гепатології вважається застосування МСК та засобів, отриманих з фетоплацентарного комплексу.
3. У якості потенційного гепатозахисного ЛЗ з ПВА заслуговує уваги КЕП, який, за даними літератури, виступає високоактивним модулятором фізіологічних функцій, здатен нівелювати ульцерогенну дію нестероїдних протизапальних засобів та має широкий спектр біологічної активності – протизапальна, антиоксидантна, імуномоделююча, репаративна, нефропротекторна, метаболотропна, остеотропна, кардіопротекторна та ін.

Основні положення цього розділу викладено у публікації автора [27].

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено на базі навчально-наукового інституту біології, хімії та біоресурсів (директор – д. біол. н., проф. Марченко М.М.) Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича Міністерства освіти і науки України (Договір про науково-дослідне співробітництво № 105 від 22 лютого 2023 р.) та відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України (в. о. завідувача відділу – к. мед. н., старший дослідник Чиж М.О.). Робота виконана в рамках НДР ІПКіК НАН України «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців» (шифр 2.2.6.147, номер державної реєстрації 0121U113328). Дослідження проведено на 364 нелінійних лабораторних щурах.

2.1 Характеристика КЕП

КЕП отримано у Державному підприємстві «Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини НАН, Національної академії медичних наук (НАМН) та МОЗ України» у вигляді ампульованого препарату **«Кріоцелл – кріоекстракт плаценти»**. Заготівля, консервування та гіпотермічне зберігання КЕП виконувалось згідно методики, розробленої в ІПКіК НАН України [18].

Технологія отримання КЕП. Донорами плацент виступають здорові породіллі, що повинні бути обстежені аналогічно донорам крові. Плацента заготовлюється після кесаревого розтину. Препарати підлягають обов'язковому обстеженню на пренатальні інфекції, сифіліс, синдром набутого імунодефіциту людини, гепатити А, В, С, цитомегаловірусну інфекцію. Перед кріоконсервуванням плаценту відмивають від крові,

фрагментують, відділяють амніотичну оболонку та опускають у флакони із 0,2 л 0,9 % розчину (р-ну) KCI, 250 мг канаміцину та 4 мл димексиду. Фраґменти плацентарної тканини опускають в флакон із 0,5 л 0,9 % р-ну NaCl. Флакон збовтують впродовж 1–2 хв, зливають надосад та доливають новий фізіологічний р-н. Цю процедуру повторюють 5–6 разів.

До диспергованої тканини додають 0,9 % р-ну NaCl (1:2), витримують добу при температурі 4 °С та центрифугують 15–20 хв при 4000 об/хв. Одержаний надосад фільтрують через мілліпорові фільтри (діаметр 0,22 мкм), фасують в ампули прозорого скла по 1,8 мл та зберігають у рідкому азоті [18]. Препарат КЕП «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» застосовували у дозі 0,16 мл / кґ маси тіла [18, 148].

2.2 Дослідження гастропротективної дії

Перед моделюванням виразок тварини впродовж 12 год. були позбавлені доступу до їжі з доступом до води *ad libitum* та усуненням явища копрофагії. Дослідженнях ПВА КЕП проводили за профілактичного, лікувального та лікувально-профілактичного режимів застосування на моделях спиртово-преднізолонового, стресового, серотонінового та оцтовокислого уражень шлунка у щурів (табл. 2.1) [146, 147, 150].

Таблиця 2.1

Режими застосування КЕП та езомепразолу на тлі ульцерогенезу

Модель	**Модель ульцерогенезу**	**Режим застосування КЕП** (*0,16 мл/кг, в/м*) **езомепразол** (*50 мг/кг, в/шл*) [148, 149]		
		Профілактичний	**Лікувально-профілак-тичний**	**Лікувальний**
-1-	*-2-*	*-3-*	*-4-*	*-5-*
Гостра	Спиртово-преднізолонова виразка шлунка	1 р/д – 5 днів до введення спиртово-преднізолонової суміші	1 р/д – 3 дні до введення та через 60 хв після введення спиртово-преднізолонової суміші (одноразово)	через 60 хв після введення спиртово-преднізолоно-вої суміші (одноразово)

Продовження таблиці 2.1

-1-	-2-	-3-	-4-	-5-
Гостра	Стресова виразка шлунка	1 р/д – 5 днів до ВІС	–	–
	Серотонінова виразка шлунка	–	1 р/д – 3 дні до введення серотоніну та через 60 хв після введення серотоніну (одноразово)	–
Хронічна	Ацетатна виразка шлунка	–	–	1 р/д через день (5 введень)

2.2.1 Модель спиртово-преднізолонової виразки шлунка

Гостре пошкодження СОШ моделювали внутрішньошлунковим (в/шл) одноразовим введенням преднізолону (*ПрАТ "Фармацевтична фірма «Дарниця", Україна*) у дозі 20 мг/кг, розчиненого у 80,0 % етиловому спирті (0,6 мл/100 г маси тіла тварини) [146, 147]. Використання СПС обґрунтоване синергізмом ульцерогенної дії компонентів – преднізолон гальмує біосинтез ПГ, а спирт за цих умов виразно проявляє власний ульцерогенний потенціал [146]. Через 24 год. після введення СПС щурів виводили з експерименту.

2.2.2 Модель стресової виразки шлунка

Гостре стрес-індуковане пошкодження СОШ моделювали в умовах водно-іммобілізаційного стресу (ВІС) у щурів за методикою Takagi K.Y. et al. [151, 152]. Щурів іммобілізували у індивідуальних плексигласових пеналах за Коганом О.Х. та вертикально занурювали до рівня яремної ямки у воду температурою 23,0 ± 0,5°С. Тварин витримували у воді протягом 5 год, після чого виводили з експерименту.

2.2.3 Модель серотонін-індукованої виразки шлунка

Гостре нейромедіаторне пошкодження СОШ моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним (в/о) введенням серотоніну (*Thermo Fisher Scientific,*

США) у дозі (30 мг/кг) [146]. Тварин виводили з експерименту через 24 год. після введення вказаного нейромедіатору.

2.2.4 Модель хронічної оцтовокислої виразки шлунка

Під інгаляційним наркозом проводили лапаротомію та вводили 0,05 мл 30,0 % р-ну оцтової кислоти (*Thermo Fisher Scientific, США*) субсерозно у стінку шлунка [146]. На 3 добу утворюється кратероподібна виразка з грануляційним валом, а на 12–15 день відбувається рубцювання [146]. Тварин виводили з експерименту через 10 днів після введення розчину оцтової кислоти.

2.2.5 Модель стовбурової кріоденервації шлунка

Під інгаляційним наркозом проводили лапаротомію та виконували кріовплив на передній та задній блукаючі стовбури (*truncus vagalis anterior et posterior*) черевного відділу *n. vagus* (рис. 1.1, рис. 1.2) за допомогою кріоінструменту КД-3 (*Фізико-технічний інститут низьких температур ім. Б.І. Вєркіна НАН України, м. Харків*) та мідного аплікатора у формі незамкнутого на 2/3 кола з температурою робочої поверхні –120°С [153]. Час кріовпливу становив 30 с. Шлункову секрецію досліджували через 30 днів.

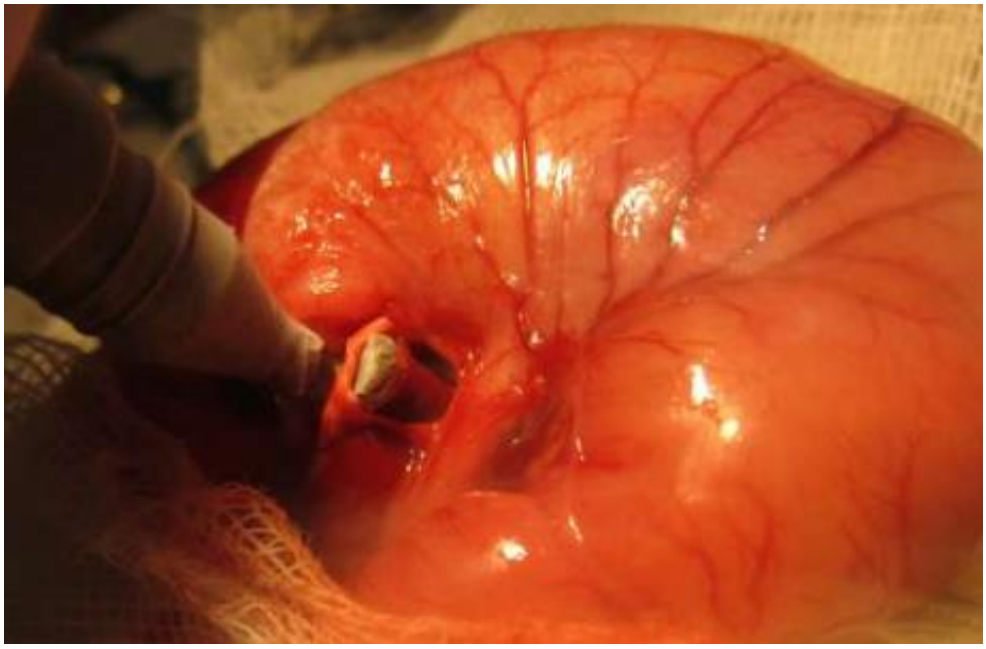


Рис. 2.1 **Техніка кріовпливу на *truncus anterior n. vagus*** [153]

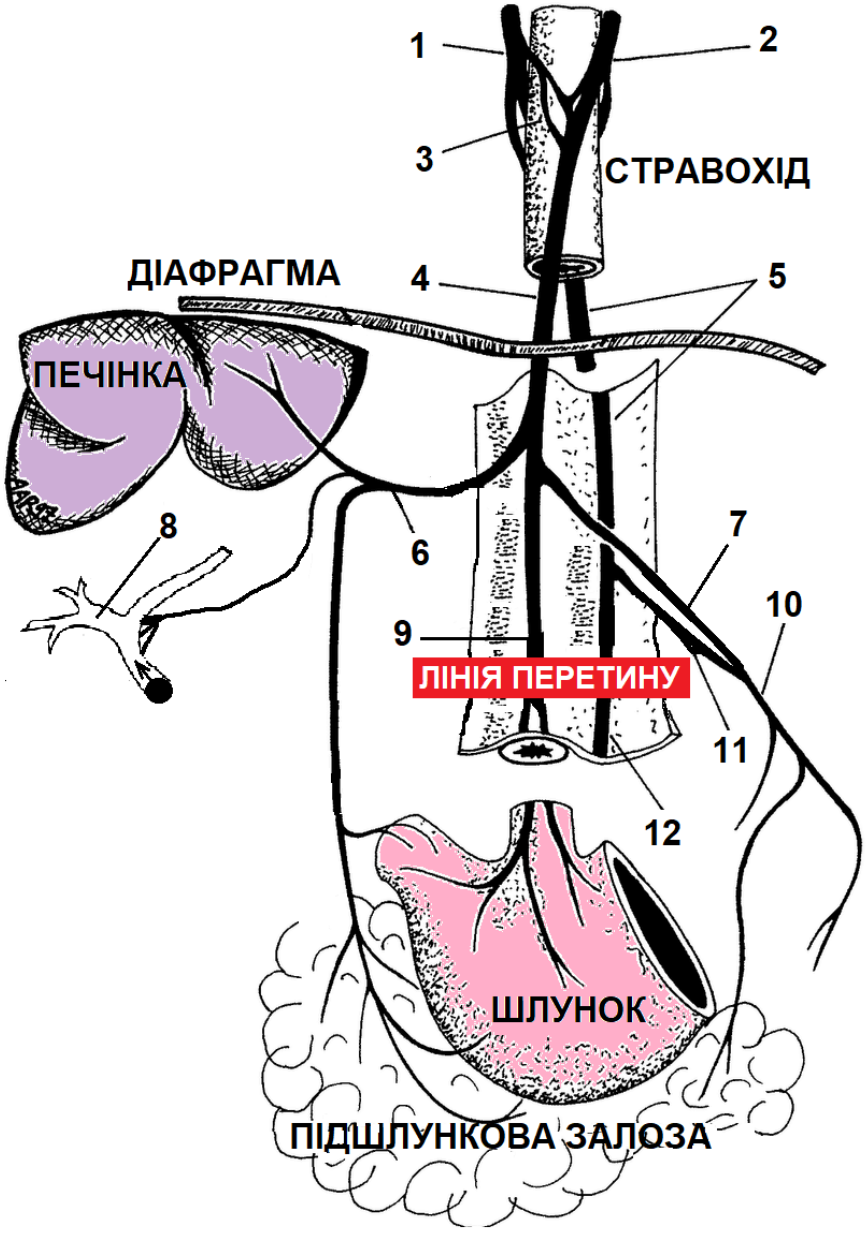


Рис. 2.2. **Схема стовбурової денервації шлунка** (модифіковано за [154])

Примітки.

1 – правий блукаючий нерв (*n. vagus dexter*); 2 – лівий блукаючий нерв (*n. vagus sinister*); 3 – стравохідне сплетення (*plexus oesophageus*); 4 – передній блукаючий стовбур (*truncus vagalis ant.*); 5 – задній блукаючий стовбур (*truncus vagalis post.*); 6 – печінкові гілки (*rami hepatici*); 7 – передні черевний гілки (*rami coeliaci ant.*); 8 – ворітна вена печінки (*vena portae*); 9 – передній блукаючий стовбур (*truncus vagalis ant.*); 10 – загальна черевна гілка (*communis celiac ramus*); 11 – задні черевний гілки (*rami coeliaci post.*); 12 – задній блукаючий стовбур (*truncus vagalis post.*).

2.3 Дослідження гепатотропної активності

Дослідження гепатотропної дії КЕП проводили за профілактичного, лікувального та лікувально-профілактичного режимів застосування на моделях ТХМ-індукованого, ДГА-індукованого та парацетамол-індукованого уражень печінки у щурів (табл. 2.2) [146].

Таблиця 2.2

Режими застосування КЕП, силібору та ацетилцистеїну (АЦЦ) на тлі ураження печінки

Модель	**Модель**	**Режим застосування КЕП** *(0,16 мл/кг, в/м);* **силібору** *(50 мг/кг, в/шл)*; **АЦЦ** *(150 мг/кг, в/о)*		
		Профілактич-ний	**Лікувально-профілак-тичний**	**Лікувальний**
-1-	*-2-*	*-3-*	*-4-*	*-5-*
Гостра	Д-галакто-заміновий гепатит	–	1 р/д – 3 дні до та 2 дні після моделювання (5 введень)	–
	Парацетамоло-вий гепатит	–	–	1 р/д (2 дні) – через 60 хв після парацетамолу та наступні 3 дні
	Тетрахлорме-тановий гепатит	1 р/д – 5 днів до введення CCl_4	–	–
Хронічна	Хронічний тетрахлорме-тановий гепатит	–	–	1 р/д – 5 днів після моделювання (з 3 по 7 день)

2.3.1 Модель тетрахлорметан-індукованого гепатиту

Гострий ТХМ-індукований гепатит відтворювали шляхом в/шл введення 50,0 % олійного розчину CCl_4 у дозі 10 мл/кг маси тіла тварини одноразово, що викликало гостру жирову дистрофію печінки [146]. Тварин

виводили з експерименту через 24 год після введення CCl_4. У якості референс-препарату в/шл вводили гепатопротектор силібор (*ТОВ "Фармацевтична компанія «Здоров'я»", Україна*) в дозі 50 мг/кг [155].

2.3.2 Модель D-галактозамінового гепатиту

Експериментальну модель, яка є аналогом вірусного гепатиту людини, моделювали одноразовим в/о введенням 20,0 % водного розчину аміноцукру D-галактозаміну (*Thermo Fisher Scientific, США*) 400 мг/кг ($ЛД_{50}$) [156]. Тварин виводили з експерименту через 48 год після введення D-галактозаміну. У якості референс-препарату в/шл вводили гепатопротектор силібор (*ТОВ "Фармацевтична компанія «Здоров'я»", Україна*) в дозі 50 мг/кг [155].

2.3.3 Модель парацетамолового гепатиту

Гостре медикаментозне ураження печінки моделювали в/шл введенням парацетамолу (*ПрАТ "Фармацевтична фірма «Дарниця»", Україна)* в дозі 1250 мг/кг 1 раз на добу впродовж 2 діб [146]. Тварин виводили з експерименту через 72 год після другого введення. У якості референс-препарату в/о вводили похідне амінокислоти L-цистеїну – АЦЦ (*ТОВ "Фармацевтична фірма «Вертекс»", Україна*) в дозі 150 мг/кг [157].

2.3.4 Модель хронічного тетрахлорметан-індукованого гепатиту з етанол-індукованим цирозом

Хронічний ТХМ-індукований гепатит з етанол-індукованим цирозом печінки відтворювали шляхом в/шл введення 50,0 % олійного розчину CCl_4 у дозі 8 мл/кг маси тіла тварини двічі на тиждень в комбінації з 5,0 % розчином етанолу для пиття впродовж 45 днів [146, 158]. Після моделювання вивчали гепатотропні ефекти противиразкових засобів. Препарати потрійної терапії виразкової хвороби (езомепразол (*АТ «Актавіс», Ісландія*) в дозі 50 мг/кг, кларитроміцин (*ВАТ «Київмедпрепарат», м. Київ, Україна*) в дозі 91 мг/кг) та

метронідазол (*ТОВ "Фармацевтична компанія «Здоров'я»", Україна*) (91 мг/кг) [159]) вводили нарізно в/шл щоденно впродовж 7 днів.

2.3.5 Моделі недостатності статевих гормонів та режими замісної гормонотерапії

Дослідження гепатопротекторної активності КЕП за різного вмісту статевих гормонів проведені на самцях та самицях щурів, розбитих на 4 групи:

1) хибнооперовані щури обох статей, яким проводили замісну гормонотерапію (надлишкову);
2) хибнооперовані щури обох статей без зміни гормонального статусу (група порівняння);
3) щури обох статей, яким виконано тестектомія або оваріектомія;
4) щури обох статей, яким після гонадектомії проведено змісну гормонотерапію.

Модуляцію вмісту статевих гормонів досягали хірургічною оваріо- або тестектомією у самиць та самців щурів відповідно згідно загальноприйнятих методик [146]. Дослідження проводились через 21 день після гонадектомії [160, 161]. Некастрованим тваринам груп порівняння виконували розтин передньої черевної стінки та послідуюче ушивання рани (хибнооперовані тварини). Замісну та надлишкову гормонотерапію проводили впродовж 14 днів у самців – підшкірним (п/ш) введенням тестостерону пропіонату (*ПАТ «Фармак», Україна*) в дозі 1 мг/кг 1 р/д, а у самиць – в/шл введенням естрадіолу гемігідрату (*Абботт Біолоджікалз Б.В., Нідерланди*) в дозі 150 мг/кг [162, 163].

2.4 Характеристика методик дослідження

2.4.1 Макроскопічна оцінка слизової оболонки шлунка

Евтаназію тварин проводили шляхом цервікальної дислокації під інгаляційним наркозом. Після лапаротомії по білій лінії живота (*linea alba abdominis*) проводили оцінку розміру шлунка (здуття) та наявність спайкових

процесів з суміжними органами, як ознак перфорації. Екстирповані шлунки розкривали по великій кривизні (*curvatura ventriculi major*), промивали у 0,9 % розчині NaCl. Вплив досліджуваних ЛЗ на стан шлунка оцінювали макроскопічно за наступними критеріями: набряк, гіперемія та наявність крововиливів на поверхні слизової оболонки. Для кожної групи проводили розрахунок відсоткового складу піддослідних тварин за вказаними ознаками та середнє значення їх виразності, яку оцінювали за бальною шкалою [146, 164]:

0 балів – ознака відсутня; 1 бал – ознака слабко виражена;

2 бали – ознака виражена помірно; 3 бали – ознака добре виражена.

Крім того проводили оцінку стану СОШ за бальною шкалою Яковлевої Л.В. (табл. 2.3) [146].

Таблиця 2.3

Бальна оцінка стану СО шлунка

Бали	Характеристика стану СОШ
0	Відсутність видимих ушкоджень.
1	Наявність однієї або декількох ознак з переліку: набряк, крововилив(и), виразка(и) діаметром до 1 мм до трьох штук
2	Більше трьох виразок діаметром до 1 мм або одна виразка діаметром до 3 мм
3	Наявність бодай однієї виразка діаметр до 4 мм
4	Декілька виразок діаметром до 4 мм
5	Перфоративна виразка.

Розрахунок виразкового індексу (ВІ) як інтегрального показника стану СОШ проводили за формулою 2.1:

$$ВІ = \frac{\text{Середній бал} \times \%\ \text{тварин за шкалою Яковлевої Л.В. з виразками}}{100} \qquad (2.1)$$

Противиразкову активність (ПВА, %) визначали за формулою 2.2:

$$ПВА = \frac{(ВІ\ \text{дослідної групи} - ВІ\ \text{контрольної групи})}{ВІ\ \text{контрольної групи}} \times 100 \qquad (2.2)$$

2.4.2 Дослідження шлункової секреції

Шлункову секрецію досліджували за методикою Shay H.A. (1945 р.) [73]. Протягом 24 год щури були позбавлені доступу до їжі. Після лапаротомії по білій лінії живота наркотизованим щурам накладали лігатуру на пілоричний сфінктер шлунка. Через 4 години (рис. 2.3) проводили релапаратомію під інгаляційним наркозом та накладали лігатуру на кардіальний сфінктер після чого тварин виводили з експерименту шляхом цервікальної дислокації, проводили екстирпацію шлунка та збір його вмісту у пробірки [146].

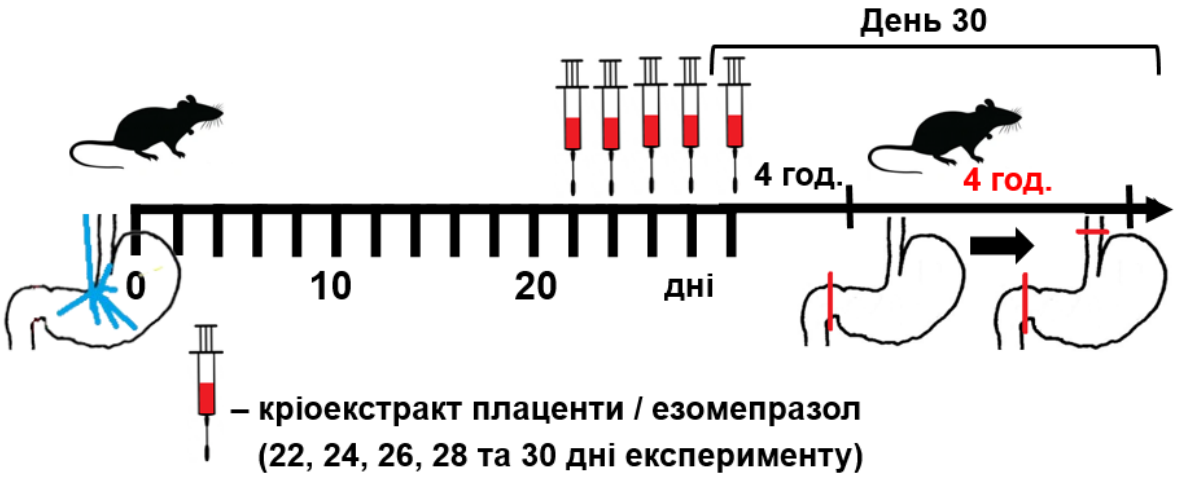


Рис. 2.3. **Дизайн дослідження шлункової секреції у щурів після стовбурової кріоденервації шлунка**

Інтенсивність секреції шлункового соку оцінювали за об'ємом шлункового соку у мл на 100 г маси тварини (мл / 100 г). В одержаному соці вимірювали загальну та вільну кислотність (концентрацію HCl) шляхом титрування шлункового соку за методикою Michaelis L. 0,1 N розчином гідроксиду натрію (NaOH) у присутності індикаторів фенолфталеїну та бромтимолового синього. Кислотність виражали кількістю мл 0,1 N розчину NaOH, необхідного для нейтралізації 100 мл шлункового соку. Зв'язану кислотність визначали за різницею між показниками загальної та вільної кислотності [165].

2.4.3 Біохімічні дослідження

Матеріалом дослідження виступали сироватка цільної периферичної крові та гомогенати СОШ та печінки (табл. 2.4). Зразки змішаної крові після декапітації тварин відбирали у центрифужні пробірки. Сироватку відділяли центрифугуванням впродовж 15 хв при 3000 об/хв.

Для отримання гомогенату тканини промивали холодним (+ 4 °С) ізотонічним 1,15 % розчином KCl та гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло) у середовищі буферного розчину при співвідношенні 1:10 (маса/об'єм: наважка 250 мг + 2,25 мл 1,15 % розчину KCl), отримуючи 10,0 % гомогенат. Постядерний супернатант отримували шляхом центрифугування гомогенату СОШ впродовж 30 хв при 600 g з подальшим відбором аліквот у мікропробірки «Eppendorf». Депротеїнізований екстракт отримували додаванням до гомогенату тканини СОШ трихлроцтової кислоти (0,6 М) з подальшою нейтралізацією 5,0 М калію карбонатом.

При визначенні активності NO-синтаз гомогенат СОШ промивали холодним (+4°С) буферним розчином (250 ммоль сахароза, 5 ммоль Na_2EDTA, 5 ммоль трис-HCl буфер (pH = 7,4)) та гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло) у середовищі буферного розчину.

Таблиця 2.4

Біохімічні методики дослідження

№ з/п	Досліджуваний показник	Принцип визначення	Об'єкт дослід-ження	Одиниці вимірю-вання	Поси-лання
-1-	*-2-*	*-3-*	*-4-*	*-5-*	*-6-*
1.	Вміст ТБК-РП	Визначали спектрофотометрично за методом Asakawa T. et al. за реакцією з тіобарбітуровою кислотою та розраховували за показниками оптичної щільності, визначеної за світлопоглинанням при довжини хвилі $\lambda = 535$ нм, враховуючи коефіцієнт молярної екстинції забарвленого у червоний колір комплексу, який дорівнює $1{,}56\times10^5$ моль$^{-1}$ / см$^{-1}$.	гомогенат СОШ, печінки	мкмоль / кг тканини	[166]
2.	Активність каталази	Визначали спектрофотометрично за методом Королюк М.А. та співав. за світлопоглинанням при довжини хвилі $\lambda = 410$ нм. Метод ґрунтується на здатності каталази розкладати H_2O_2 та утворювати стійкий комплекс жовтого кольору з амоній молібдатом (4,0 % – 1,0 мл), який додають для зупинки реакції H_2O_2 з каталазою. АПІ визначали за формулою: АПІ = (Активність каталази × 100) / Вміст ТБК-РП.	гомогенат СОШ, печінки	мкат / кг тканини	[167, 168]
3.	Активність супероксид-дисмутази (СОД)	Визначали спектрофотометрично за методом Чевари С. та співав., за здатністю СОД інгібувати відновлення нітротетразолію синього при наявності $НАДН_2$ за показниками оптичної щільності, визначеними при довжини хвилі $\lambda = 540$ нм.	гомогенат печінки	ум.од. / кг	[169, 170]

Продовження таблиці 2.4

-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
4.	Вміст відновленого глутатіону (G-SH)	Визначали спектрофотометрично за методом Beutler E.D. et al. за реакцією з 5,5-дитіо-біс-2-нітробензойною кислотою з утворенням забарвленої сполуки тіо-2-нітробензойної кислоти, водний розчин якої має максимальне поглинання при довжини хвилі $\lambda = 412$ нм.	гомогенат СОШ	мкмоль /г тканин	[171]
5.	Активність NO-синтаз: -загальна (NOS) -конститутивна (cNOS) -індуцибельна (iNOS)	Визначали спектрофотометричним методом за кількістю $НАДФН_2$, що окислюється. Гомогенати інкубували 20 хв при температурі 40°С з 1 мл реакційної суміші (при визначенні сумарної активності NOS (iNOS та cNOS): $CaCl_2$, трис-HCl, $MgCl_2$ НАДФН+H^+, L-Арг; при визначенні активності iNOS: ЕДТА, трис-HCl, $MgCl_2$, НАДФН+H^+, L-Арг). Реакцію зупиняли додаванням 0,3 мл $HClO_4$ та центрифугували (3000 об/хв), в надосадовій рідині визначали концентрацію НАДФН+H^+, яку реєстрували за світлопоглинанням при довжині хвилі $\lambda = 340$ нм. Активність cNOS визначали як різницю NOS та iNOS.	гомогенат СОШ	нмоль $НАДФН_2$ / хв × г білка	[172, 173].
6.	Вміст аденілових нуклеотидів	Вміст аденозинмонофосфорної кислоти (АМФ), аденозиндифосфорної кислоти (АДФ), аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) досліджували у депротеїнізованому гомогенаті хроматографічним методом за Atkinson D.E. et al. Енергетичний заряд (ЕЗ) = (2×АТФ + АДФ) / (2× (АТФ+АДФ+АМФ)).	гомогенат СОШ, печінки	мкмоль / г сухої тканини	[174]

Продовження таблиці 2.4

-1-	*-2-*	*-3-*	*-4-*	*-5-*	*-6-*
7.	Активність АлАт	Визначали спектрофотометрично за методом Reitman S. та Frankel S., який ґрунтується на тому, що внаслідок амінування 2-оксоглутарової кислоти L-аланіном, яке відбувається під дією АлАТ, утворюються L-глутамінова та піровиноградна кислоти. Визначення базується на вимірюванні оптичної щільності 2,4-динітрофенілгідразонів 2-оксоглутарової та піровиноградної кислот в лужному середовищі при довжині хвилі λ = 530 (500–560) нм.	сироватка крові	мкмоль / (мл×год)	[170, 175]
8.	Активність АсАт	Визначали спектрофотометрично за методом Reitman S. та Frankel S., який ґрунтується на тому, що внаслідок амінування 2-оксоглутарової кислоти L-аспарагіновою кислотою, яке відбувається під дією АсАТ, утворюються L-глутамінова та щавелевооцтова к-ти, яка декарбоксилюється до піровиноградної к-ти. Розраховували коефіцієнт де Рітіса = АсАТ / АлАТ.	сироватка крові	мкмоль / (мл×год)	[170, 175]
9.	Активність γ-ГТП	Визначали спектрофотометричним методом, який ґрунтується на тому, що під дією γ-ГТП глутаміновий залишок з гамма-L-(+)-глутаміл-4-нітроаналіда переходить на дипептидний акцептор – гліцилгліцин. При цьому вилучається хромоген-п-нітроанілін. Оптичну щільність реакційного розчину вимірюють при довжині хвилі λ = 405 (400–430) нм після гальмування ензиматичної реакції ацетатною к-тою.	сироватка крові	Од /л	[170, 176, 177]

Продовження таблиці 2.4

-1-	-2-	-3-	-4-	-5-	-6-
10.	Вміст загального білка (ЗБ) та його фракції: - альбуміни - глобуліни	Визначали спектрофотометричним методом за біуретовою реакцією, яка полягає в тому, що в лужному середовищі йони двохвалентного купруму ($CuSO_4$) взаємодіють із білками з утворенням комплексу фіолетового кольору. Концентрацію білка визначали спектрофотометрично за світлопоглинанням при довжині хвилі $\lambda = 546$ нм. Кількісне співвідношення білкових фракцій плазми крові визначали нефелометричним методом з використанням фосфатних буферів, який ґрунтується на тому, що фосфатні розчини визначеної концентрації осаджують альбуміни і глобуліни з утворенням суспензії, ступінь каламутності якої визначали за світлопоглинанням при довжині хвилі $\lambda = 625$ (590–700) нм.	сироватка крові гомогенат СОШ, печінки	г / л мкг / мг тканини	[170]
11.	Вміст продуктів окисної модифікації білків (ОМБ)	Визначали спектрофотометричним методом Дубініної Е.Е., який полягає у визначенні карбонільних груп, які утворюються при взаємодії активних форм кисню із залишками амінокислот з використанням 2,4-динітрофенілгідразину. Вміст ОМБ визначали спектрофотометрично за світлопоглинанням при довжині хвилі $\lambda = 405$ нм.	гомогенат СОШ	ум. од.	[178]

Продовження таблиці 2.4

-1-	*-2-*	*-3-*	*-4-*	*-5-*	*-6-*
12.	Вміст загальних ліпідів та фосфоліпідів (ФЛ)	Визначали спектрофотометрично за кольоровою реакцією з сульфофосфованіліновим реактивом, яка ґрунтується на тому, що продукти розпаду ненасичених жирних кислот, що утворюються після кислотного гідролізу ліпідів, взаємодіють з фосфорнованіліновим реактивом з утворенням забарвлених комплексів, що мають максимум поглинання при довжині хвилі λ = 530 нм. Ліпідні екстракти отримували за методом Bligh E.G. та Dyer W.I. ФЛ фракціонували за методом Svetashev V.I. та Vaskovsky V.E., шляхом двовимірної мікротонкошарової хроматографії ФЛ ідентифікували за методом та виражали їх вміст за рівнем неорганічного фосфору.	гомогенат СОШ	мкг/мг	[170, 179, 180, 181]
13.	Активність лужної фосфатази (ЛФ)	Визначали спектрофотометричним методом, який ґрунтується на властивості ЛФ гідролізувати ефірний зв’язок у β-гліцерофосфаті з відщепленням фосфатної кислоти. Вміст фосфору, що утворився, визначають за реакцією з молібденовим реактивом у присутності аскорбінової кислоти. Інтенсивність забарвлення молібденового синього пропорційна к-ті фосфору.	сироватка крові	мкмоль /л	[170, 182]

Продовження таблиці 2.4

-1-	*-2-*	*-3-*	*-4-*	*-5-*	*-6-*
14.	Концентрація білірубіну: - загального - прямого - зв’язаного	Визначали спектрофотометрично за реакцією діазофенілсульфонової к-ти з прямим білірубіном. При внесенні кофеїнового реактиву непрямий білірубін переходить в розчинний стан та з сумішшю діазореактивів дає рожево-фіолетове забарвлення. За інтенсивністю забарвлення визначали концентрацію прямого і загального білірубіну. Інтенсивність забарвлення визначали за світлопоглинанням при довжині хвилі $\lambda = 500–560$ нм. За різницею між загальним і прямим білірубіном розраховували концентрацію непрямого білірубіну.	сироватка крові	ммоль/л	[170, 183, 184]
15.	Концентрація сечовини	Визначали спектрофотометрично за реакцією аміаку з 2-оксоглутаратом за участю глутаматгідрогенази з утворенням L-глутамінату. Швидкість зміни оптичної щільності реакційного розчину, яку виміряють при довжині хвилі $\lambda = 340$ нм, прямо пропорційна концентрації сечовини.	сироватка крові	ммоль /л	[170, 185].
16.	Концентрація креатиніну	Визначали спектрофотометрично за реакцією пікратів з креатиніном у лужному середовищі з утворенням похідного 2,4,6-тринітроциклогексодієну жовто-червоного кольору. Інтенсивність забарвлення останнього прямо пропорційна концентрації креатиніну, яку виміряють при довжині хвилі $\lambda = 530$ (500–560) нм.	сироватка крові гомогенати печінки	мкмоль /л	[186]

2.4.4 Патоморфологічні дослідження

Для оцінки морфологічних змін фрагменти шлунка фіксували в 10,0 % розчині нейтрального формаліну, проводили по спиртах із зростаючою концентрацією та заливали в парафін. Гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином [187, 188].

2.4.5 Методи статистичної обробки

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями «Microsoft Office Excel 2010. Оцінку характеру розподілу величин в кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W-критерію Шапіро-Вілка (*Shapiro-Wilk test*, $n < 50$). Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена (*Levene's test*). Для оцінки значущості виявлених відмінностей досліджуваних показників за різних умов експерименту проводили статистичний аналіз з використанням параметричних або непараметричних критеріїв.

При нормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за t-критерієм Ст'юдента. При ненормальному розподілі принаймні однієї з груп незалежних величин відмінності між ними визначали попарно за непараметричним ранговим U-критерієм Манна-Уітні (*Mann-Whitney*). Отримані значення порівнювали з критичними при рівні вірогідності вище 95,0 % ($p < 0,05$), вище 99,0 % ($p < 0,01$), вище 99,5 % ($p < 0,005$) та вище 99,9 % ($p < 0,001$) та робили висновок про ймовірність похибки. Вірогідність відмінностей між відсотковими частками якісних параметрів в альтернативній формі визначали за значенням F-критерію кутового перетворення Фішера (*F-test*). Отримані значення порівнювали з критичними значеннями при рівні вірогідності вище 95,0 % ($p < 0,05$) та вище 99,0 % ($p < 0,01$).

Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді "M±m" (M±SE), де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна

похибка середнього арифметичного або M (95 % ДІ: 5 % – 95 %), де 95 % ДІ: – 95 % довірчий інтервал (Confidence interval – CI). При ненормальному розподілі отриманих величин дані представлено у вигляді Me [LQ; UQ], де Me – медіана, [LQ; UQ] – верхня межа нижнього квартиля (lower quartile – LQ) та нижня межа верхнього квартиля (upper quartile – UQ). Для графічного представлення даних обрано діаграми розмаху (box-and-whiskers diagram – «шухлядові» діаграми з «вусами») [189, 190, 191].

2.4.6 Біоетичні аспекти дослідження

Всі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами виконано з урахуванням вимог належної лабораторної практики «GLP» (Good Laboratory Practice), відображених в настанові «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», затвердженої Законом України наказом МОЗ України № 95 від 16 лютого 2009 р. і з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу МОЗ України від 14 грудня 2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комітетом з біоетики при ІПКіК НАН України (витяг з протоколу № 5 від 22 листопада 2022 р., витяг з протоколу № 5 від 17 жовтня 2023 р.).

Дослідження проведено на 364 нелінійних лабораторних щурах масою 200–220 г. (табл. 2.5), яких утримували в умовах віварію Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича Міністерства освіти і науки України. До початку експерименту щури впродовж 14 діб перебували в умовах карантину після чого проводилась рандомізація на групи по 7 особин

в кожній із подальшим утриманням в умовах стандартного водно-харчового раціону з вільним доступом (*ad libitum*) до води та їжі [192]. У всіх серіях дослідження тваринам у групах наносили індивідуальні мітки. Впродовж всього експерименту контролювали масу тіла, оцінювали зовнішній вигляд та загальний стан тварин (поведінкові реакції, рефлекси, у т. ч. харчовий тощо). Для уникнення впливу на експеримент добового ритму біологічної активності досліди виконували завжди у першій половині дня з 8 до 11 год. У разі загибелі тварин піддавали розтину та проводили макроскопічний аналіз органів черевної порожнини з метою встановлення, що летальний вихід тварини не був обумовлений маніпуляційними помилками.

Таблиця 2.5

Розподіл експериментальних тварин (n=364)

Досліження	К-ть груп	К-ть щурів		
		Всього	♂	♀
1. Макроскопічна оцінка впливу КЕП на стан СОШ на моделі спиртово-преднізолонової виразки	4	28	28	–
2. Характеристика противиразкової активності КЕП на моделі стресової виразки шлунка	4	28	28	–
3. Оцінка антиульцерогенної активності КЕП на моделі серотонін-індукованої виразки шлунка	4	28	28	–
4. Дослідження гастропротективної дії КЕП на моделі хронічної оцтовокислої виразки шлунка	4	28	28	–
5. Вивчення впливу КЕП на стан шлункової секреції після стовбурової кріоденервації шлунка	4	28	28	–
6. Вивчення гепатозахисних властивостей КЕП на моделі тетрахлорметан-індукованого гепатиту	4	28	28	–
7. Оцінка гепатопротекторної дії КЕП на моделі D-галактозамінового гепатиту	4	28	28	–
8. Вивчення гепатозахисної дії КЕП на моделі парацетамолового гепатиту	4	28	28	–
9. Вплив КЕП на гепатотропні ефекти комбінованого застосування езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки	4	28	28	–
10. Статеві відмінності та вплив гонадектомії на гепатопротекторну дію КЕП	16	112	56	56

РОЗДІЛ 3
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО ЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ

Противиразкову активність КЕП вивчали за профілактичного, лікувального та лікувально-профілактичного режимів введення на експериментальних моделях ульцерогенезу у шлунку, індукованого СПС, стресом, серотоніном та оцтовою кислотою. Дано характеристику стану СОШ за даними макроскопічного, патоморфологічного та біохімічного досліджень. Вивчено вплив КЕП на стан шлункової секреції після кріоденервації шлунка.

3.1 Макроскопічна оцінка впливу КЕП на стан слизової оболонки шлунка на моделі спиртово-преднізолонової виразки

Проведене дослідження показало, що у щурів контрольної групи введення СПС призводило до ураження СОШ у 100 % тварин (табл. 3.1.1). У всіх тварин контрольної групи крім виразкових ушкоджень відмічались виразні гіперемія, набряк та порушення складчастості СО. Виявлені зміни цілком узгоджуються із даними літератури [146] про відтворюваність та показовість ураження СОШ, індукованого СПС.

Профілактичний режим застосування КЕП призвів до значного ослаблення пошкоджуючої дії СПС на СОШ, на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,05$) зниження ВІ у 7,4 рази відносно показників щурів контрольної групи, відповідно – 3,7 та 0,5. Виразкові ураження СОШ на тлі застосування КЕП відмічено лише у 42,9 % щурів, а у 28,6 % тварин – визначались слабковиражені (від 0 [0; 1] до 0 [0; 1,5] балів) гіперемія, набряк, геморагії та порушення складчастості СОШ (див. табл. 3.1.1).

Таблиця 3.1.1

Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на стан СОШ

на тлі спиртово-преднізолонового ульцерогенезу (M±m (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], n=28)

Умови досліду	n		Здуття	Ерозії та гемора-гії	Гіпере-мія	Набряк	Поруш. склад-частості	К-ть тварин з виразками, абс. (%)	Середній бал в групі	ВІ
Інтактні щури	7	Абс. (%)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0	0	0
		Бали	0	0	0	0	0			
СПС	7	Абс. (%)	3/7* (42,9)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	3,7±0,36 (95 %ДІ: 3,0–4,4)*	3,7
		Бали	0 [0; 3]	3 [3; 3] *	3 [3; 3] *	3 [2,5; 3] *	3 [2,5; 3] *			
СПС + КЕП	7	Абс. (%)	0/7# (0)	2/7#º (28,6)	2/7# (28,6)	2/7# (28,6)	2/7#º (28,6)	3/7*# (42,9)	1,1±0,40 (95 %ДІ: 0,3–1,9)*#º	0,5
		Бали	0	0 [0; 1] #º	0 [0; 1,5] #	0 [0; 1] #	0 [0; 1,5] #º			
СПС + Езомепразол	7	Абс. (%)	0/7# (0)	6/7* (85,7)	5/7* (71,4)	4/7* (57,1)	7/7* (100)	6/7* (85,7)	2,3±0,29 (95 %ДІ: 1,7–2,8)*#	2,0
		Бали	0	2 [1; 3] *	2 [0,5; 3] *	2 [0; 2] *#	3 [2; 3] *			

Примітки.

1. * – p < 0,05 відносно показників інтактних тварин;
2. # – p < 0,05 відносно показників щурів, яким вводили тільки СПС;
3. º – p < 0,05 відносно показників щурів, яким вводили СПС та езомепразол.

Варто відзначити, що на тлі застосування КЕП поширеність ерозій та геморагій СОШ у щурів статистично вірогідно ($p < 0,05$) у 3 рази була нижчою за показники тварин, яким вводили ІПП езомепразол, а порушення складчастості СОШ відмічалось у 3,5 рази рідше ($p < 0,05$).

Крім того встановлено, що поширеність виразкових ушкоджень СОШ у щурів на тлі застосування КЕП у 2 раза була нижчою за показники тварин, яким вводили ІПП, та становила, відповідно, 85,7 % та 42,9 % (див. табл. 3.1.1). Встановлено, що ВІ на тлі застосування езомепразолу у 4 рази перевищував показник щурів, яким вводили КЕП – відповідно 2,0 та 0,5, а за ПВА ІПП у 2,3 рази поступався досліджуваному кріоекстракту.

Отримані дані вказують на виразну статистично вірогідну ($p < 0,05$) гастропротективну дію КЕП на моделі СПС-індукованого ураження СОШ, яка значно перевищує за ефективністю езомепразол. Отримані дані можна пов’язати із особливостями обраного режиму застосування досліджуваних препаратів, адже на відміну від КЕП, ІПП не здатні до сумації в часі цитопротективної дії, а навіть більше – за тривалого застосування проявляють клас-специфічний «синдром рикошету», який проявляється різким підвищенням кислотності шлункового соку у разі їх відміни [149].

Слід зазначити, що на відміну від щурів, яким вводили КЕП, у тварин, яким вводили езомепразол у 2 рази частіше відмічалась помірновиражена (2 [0,5; 3] бали) гіперемія СОШ (57,1 % та 28,6 % відповідно) та у 2 рази частіше відмічався помірновиражений (2 [0; 2] бали) набряк СОШ (див. табл. 3.1.1). Крім того набряк СОШ у щурів, яким вводили езомепразол призвів до виразного (3 [2; 3] бали) порушення складчастості СОШ у щурів. Виявлені зміни СОШ на тлі застосування вказаного інгібітора протонної помпи можуть бути обумовлені порушенням мікробіому травного тракту внаслідок зниження кислотності шлункового соку.

Лікувально-профілактичний режим застосування КЕП, як і референс-препарату езомепразолу, призвів до статистично вірогідного ($p < 0,05$) зниження втричі поширеності виразкових уражень шлунка у щурів після введення СПС (табл. 3.1.2). Застосування кріоекстракту плаценти у лікувально-профілактичному режимі призвело до статистично вірогідного ($p < 0,05$) зниження значення ВІ у 13 разів відносно показників щурів контрольної групи (0,3 та 3,9 відповідно), а середній бал макроскопічної оцінки стану СОШ був у 3,5 рази нижчим та становив $1,1 \pm 0,24$ та $3,9 \pm 0,26$ відповідно.

Найвиразніше нівелювання ульцерогенної дії СПС на СОШ відмічено за лікувально-профілактичного режиму застосування досліджуваних препаратів (див. табл. 3.1.2). Так ерозивно-виразкові ушкодження СОШ відмічені лише у 28,6 % щурів, що відповідало значенню ВІ = 0,3 ум. од., а ПВА становила відповідно 92,3 %. За вказаного режиму застосування ПВА КЕП практично співставлялась з виразністю вказаної активності ІПП езомепразолу (97,4 %). Ерозії та виразкові ушкодження СОШ на тлі застосування досліджуваних препаратів виявлені тільки у 28,6 % щурів.

Лікувальний режим застосування КЕП чинив найнижчу ПВА, яка становила 22,2 %. Ерозивно-виразкові ураження СОШ на тлі введення КЕП відмічено у 85,7 % щурів, а ступінь ушкодження становив $3,3 \pm 0,29$ (95 % ДІ: 1,5–2,8) бали, що відповідало ВІ на рівні 2,8 ум. од. (табл. 3.1.3). В той же час на тлі застосування ІПП езомепразолу у аналогічному до КЕП режимі ПВА статистично вірогідно ($p < 0,05$) була вищою у 4,1 рази та становила 91,6 % (ВІ становив 0,3 ум. од.).

Встановлена ефективність езомепразолу відповідає рекомендаціям по його застосуванню, оскільки на моделі спиртово-преднізолонового ураження шлунка на перший план виступає саме гостре пошкодження, викликане, зокрема факторами агресії шлункового соку, які ослаблюються на тлі введення обраного для дослідження ІПП через 60 хв. після СПС.

Таблиця 3.1.2

Вплив КЕП за лікувально-профілактичного режиму введення на стан СОШ на тлі спиртово-преднізолонового ульцерогенезу (M±m (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], n=28)

Умови досліду	n		Здуття	Ерозії та гемора-гії	Гіпере-мія	Набряк	Поруш. склад-частості	К-ть тварин з виразками, абс. (%)	Середній бал в групі	ВІ
Інтактні щури	7	Абс. (%)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0	
		Бали	0	0	0	0	0			
СПС	7	Абс. (%)	3/7* (42,9)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7 (100)	7/7* (100)	3,9±0,26* (95 %ДІ: 3,3–4,4)	3,9
		Бали	0 [0; 2]	3 [2,5; 3]*	3 [3; 3]*	3 [2,5; 3]*	3 [2,5; 3]*			
СПС + КЕП	7	Абс. (%)	0/7 (0)	2/7# (28,6)	2/7# (28,6)	1/7*# (14,3)	0/7*º (0)	2/7# (28,6)	1,1±0,24*#º (95 %ДІ: 0,7–1,6)	0,3
		Бали	0	0 [0; 0,5]#	0 [0; 1,5]#	0 [0; 0]	0			
СПС + Езомепразол	7	Абс. (%)	0/7 (0)	2/7# (28,6)	4/7 (57,1)	3/7*# (42,9)	5/7 (71,4)	2/7# (28,6)	0,4±1,17*# (95 %ДІ: 0,1–0,8)	0,1
		Бали	0	0 [0; 1,5]#	2 [0; 2]*#	0 [0; 2,5]#	1 [1; 1,5]*#			

Примітки.

1. * – p < 0,05 відносно показників інтактних тварин;
2. # – p < 0,05 відносно показників щурів, яким вводили тільки СПС;
3. º – p < 0,05 відносно показників щурів, яким вводили СПС та езомепразол.

Таблиця 3.1.3

Вплив КЕП за лікувального режиму введення на стан СОШ

на тлі спиртово-преднізолонового ульцерогенезу (M±m (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], n=28)

Умови досліду	n		Здуття	Ерозії та гемора-гії	Гіпере-мія	Набряк	Поруш. склад-частості	К-ть тварин з виразками, абс. (%)	Середній бал в групі	ВІ
Інтактні щури	7	Абс. (%)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0	0
		Бали	0	0	0	0	0			
СПС	7	Абс. (%)	4/7* (57,1)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	3,6±0,37 (95 %ДІ: 2,8–4,3)*	3,6
		Бали	2 [0; 2,5] *	3 [3; 3] *	3 [3; 3] *	3 [2,5; 3] *	3 [2,5; 3] *			
СПС + КЕП	7	Абс. (%)	2/7 (28,6)	6/7* (85,7)	7/7* (100)	3/7*# (42,9)	2/7#º (28,6)	6/7* (85,7)	3,3±0,29 (95 %ДІ: 1,5–2,8)*º	2,8
		Бали	0 [0; 1,5]	2 [2; 2,5] *	2 [2; 3] *	0 [0; 2,5] #	0 [0; 1,5] #			
СПС + Езомепразол	7	Абс. (%)	0/7# (0)	3/7*# (42,9)	5/7* (71,4)	3/7*# (42,9)	7/7* (100)	3/7*# (42,9)	0,7±0,29 (95 %ДІ: 0,2–1,3)*#	0,3
		Бали	0	0 [0; 3] #	2 [1; 3] *	0 [0; 3]	1 [1; 1] *#			

Примітки.

1. * – p < 0,05 відносно показників інтактних тварин;
2. # – p < 0,05 відносно показників щурів, яким вводили тільки СПС;
3. º – p < 0,05 відносно показників щурів, яким вводили СПС та езомепразол.

3.2 Характеристика противиразкової активності КЕП на моделі стресової виразки шлунка

Дослідження показало, що п’ятигодинна іммобілізація щурів із зануренням у воду призвела до статистично вірогідного ($p < 0,05$) виразкування СОШ у 100,0 % щурів контрольної групи (табл. 3.2.1). При макроскопічному дослідженні у тварин контрольної групи відмічались множинні ерозії та геморагії та гіперемія СОШ, а ВІ становив 3,9. Застосування КЕП, як і езомепразолу, призвело до ослаблення виразкування СОШ. На це вказувало статистично вірогідне ($p < 0,05$) зниження ВІ відносно показників щурів контрольної групи у 9,8 та 3,3 рази відповідно (див. табл. 3.2.1). При цьому, вказаний показник був втричі нижчим на тлі превентивного застосування КЕП ніж у щурів, яким вводили езомепразол, ПВА становила 96,4 % та 69,2 % відповідно. Це вказує на більш виразну ПВА КЕП за умов профілактичного режиму застосування, порівняно із езомепразолом, що узгоджується із механізмом дії останнього, адже ІПП є ефективні за лікувального режиму застосування. В той же час, дослідження показало, що п’ятиденне введення КЕП проявляє виразну ПВА на моделі ВІС у щурів. Ерозивно-виразкові ушкодження СОШ на тлі введення КЕП відмічені лише у 28,6 % щурів, а гіперемія СОШ – у 42,9 %, в той час як на тлі застосування езомепразолу ерозії, геморагії та виразкові дефекти СОШ відмічені у 71,4 % тварин.

Для вивчення механізмів ПВА КЕП на тлі ВІС у щурів нами проведені біохімічні дослідження гомогенатів СОШ із визначенням активності NOS, адже добре відомо, що провідним механізмом ульцерогенної дії стресу є вазоконстрикція судин внаслідок дії катехоламінів з послідуючою ендотеліальною дисфункцією, протидію до якої чинить нітрогену монооксид (NO). Проте, відомо, що надмірна кількість NO проявляє як захисні, так і цитотоксичні властивості [193].

Таблиця 3.2.1

Вплив КЕП за профілактичного режиму введення

на стан СОШ на тлі водно-імобілізаційного стресу у щурів (M±m (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], n=28)

Умови досліду	n		Здуття	Ерозії та гемора-гії	Гіпере-мія	Набряк	Поруш. склад-частості	К-ть тварин з виразками, абс. (%)	Середній бал в групі	ВІ
Інтактні щури	7	Абс. (%)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0	0
		Бали	0	0	0	0	0			
ВІС	7	Абс. (%)	0/7 (0)	7/7* (100)	7/7* (100)	3/7 (42,9)	3/7 (42,9)	7/7* (100)	3,9±0,26* (95 %ДІ: 3,3–4,4)	3,9
		Бали	0	3 [3; 3]*	3 [3; 3]	0 [0; 2]	0 [0; 2]			
ВІС + КЕП	7	Абс. (%)	0/7 (0)	2/7# (28,6)	3/7*# (42,9)	0/7 (0)	0/7 (0)	2/7# (28,6)	1,3±0,34*# (95 %ДІ: 0,6–2,0)	0,4
		Бали	0	0[0;1,5]#	0 [0; 2,5]	0	0			
ВІС + Езомепразол	7	Абс. (%)	2/7 (28,6)	5/7* (71,4)	3/7*# (42,9)	0/7 (0)	0/7 (0)	4/7* (57,1)	2,1±0,49*# (95 %ДІ: 1,1–3,0)	1,2
		Бали	0 [0; 1]	2 [1; 3]*	0 [0; 1]	0	0			

Примітки.

1. * – p < 0,05 відносно показників інтактних тварин;
2. # – p < 0,05 відносно показників щурів, яким вводили тільки СПС.

Дослідження активності NO-синтаз показали, що 5-годинна експозиція ВІС призвела до статистично вірогідного ($p < 0,001$) підвищення сумарної активності NOS вдвічі порівняно із показниками інтактних щурів та становила $1,23 \pm 0,02$ $НАДФН_2$ / хв×г білка та $0,62 \pm 0,02$ $НАДФН_2$ / хв×г білка відповідно (табл 3.2.2). Дослідження активності конститутивної (cNOS) та індуцибельної (iNOS) ізоформ NOS продемонструвало, що на біохімічному рівні на тлі стрес-індукованого ульцерогенезу в тканинах СОШ відмічається статистично вірогідне ($p < 0,001$) підвищення активності iNOS у 5,2 рази відносно показників щурів інтактної групи, яка становила $0,89 \pm 0,01$ $НАДФН_2$ / хв×г білка. В той же час відмічено статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження активності cNOS на 24,5 % відносно показників тварин, які не піддавались ВІС (див. табл. 3.2.2).

Отримані дані узгоджуються з літературними даними, що надлишок NO за умов значного зростання його утворення при стрес-індукованих ушкодженнях, чинить цитотоксичну та прозапальну дію, адже гіпоксія, що має місце при зростанні концентрації катехоламінів, слугує передумовою для розвитку оксидативного стресу. Як наслідок, у результаті взаємодії із супереоксид-аніоном O_2^- з NO утворюється високоактивний сильний окисник – пероксинітрит ($ONOO^-$), який взаємодіючи з ліпідами, може спричинювати пероксидацію останніх, а утворення нітротирозину при взаємодії з тирозиновими залишками білків порушує їх функції, унаслідок чого відбуваються зміни клітинного метаболізму на всіх рівнях [193].

Профілактичне п’ятиденне введення КЕП призвело до статистично вірогідного ($p < 0,01$) зниження стрес-індукованої гіперекспресії як NOS так й iNOS (див. табл. 3.2.2). Так, активність iNOS знизилась ($p < 0,001$) на 58,4 % відносно показників тварин контрольної групи та становила $0,37 \pm 0,01$ $НАДФН_2$ / хв×г білка, активність cNOS навпаки зросла на 26,4 %, проте ці зміни не досягли рівня статистичної значущості ($p = 0,18$).

За ступенем модуляції активності як сумарної NOS так і її окремих ізоформ дослідження показало, що превентивне п’ятиденне введення

езомепразолу поступається за ефективністю КЕП. Так, активність сумарної NOS у щурів, яким вводили езомепразол статистично вірогідно ($p < 0,001$) знизилась лише на 17,1 %, в той час як на тлі застосування КЕП активність вказаного ензиму знизилась ($p < 0,001$) – на 35,8 % (див. табл. 3.2.2).

Таблиця 3.2.2

Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на активність ізоформ NOS в гомогенатах СОШ на тлі водно-імобілізаційного стресу у щурів (M±m (95 % ДІ), n=28)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	**Умови експерименту**			
	I група	**II група**	**III група**	**IV група**
	Інтактні щури	Контроль (ВІС)	ВІС +КЕП	ВІС +Езомепразол
n	7	7	7	7
Активність NOS, нмоль $НАДФН_2$ / хв×г білка)	0,62±0,02 (95 % ДІ: 0,57–0,66)	1,23±0,02 (95 % ДІ: 1,19–1,28) $p_{1-2} < 0,001$	0,79±0,05 (95 % ДІ: 0,70–0,89) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	1,02±0,03 (95 % ДІ: 0,97–1,07) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$
Активність iNOS, нмоль $НАДФН_2$ / хв×г білка)	0,17±0,01 (95 % ДІ: 1,15–0,19)	0,89±0,01 (95 % ДІ: 0,87–0,92) $p_{1-2} < 0,001$	0,37±0,01 (95 % ДІ: 0,34–0,39) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	0,58±0,04 (95 % ДІ: 0,50–0,66) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Активність cNOS, нмоль $НАДФН_2$ / хв×г білка)	0,45±0,02 (95 % ДІ: 0,41–0,49)	0,34±0,02 (95 % ДІ: 0,31–0,37) $p_{1-2} < 0,001$	0,43±0,06 (95 % ДІ: 0,31–0,55) $p_{1-3} = 0,7$ $p_{2-3} = 0,18$	0,43±0,04 (95 % ДІ: 0,36–0,51) $p_{1-4} = 0,7$ $p_{2-4} = 0,04$ $p_{3-4} = 0,9$

Примітки.

1. Індексами $_{1, 2, 3, 4}$ вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
2. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

Дослідження показало, що на тлі ВІС у всіх тварин контрольної групи відмічаються виразні ерозивно-виразкові ушкодження СОШ, що узгоджувалось із встановленими патобіохімічними змінами у системі ПОЛ та енергетичного обміну (табл. 3.2.3). Так, на тлі ВІС в СОШ відмічено статистично вірогідне ($p < 0,001$) зростання вмісту ТБК-РП на 81,0 % та відповідне зниження ($p < 0,001$) активності каталази на 59,1 %.

Таблиця 3.2.3

Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на тлі ВІС на біохімічні показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи в гомогенаті СОШ щурів, M±m (95 % ДІ), n=28)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	Контроль (ВІС)	ВІС +КЕП	ВІС +Езо-мепразол
n	7	7	7	7
ТБК-РП, мкмоль/кг тканини	11,3±0,42 (95 % ДІ: 10,5–12,1)	20,4±0,57 (95 % ДІ: 19,3–21,5) $p_{1-2} < 0,001$	13,3±0,52 (95 % ДІ: 12,3–14,3) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	15,3±0,36 (95 % ДІ: 14,6–16,0) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$
Каталаза, мкат/кг тканини	4,3±0,20 (95 % ДІ: 3,9–4,7)	1,8±0,07 (95 % ДІ: 1,6–1,9) $p_{1-2} < 0,001$	3,5±0,12 (95 % ДІ: 3,3–3,8) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	3,2±0,08 (95 % ДІ: 3,0–3,3) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,05$
Відновлений глутатіон (G-SH), мкмоль / г тканини	3,9±0,09 (95 % ДІ: 3,7–4,0)	2,4±0,07 (95 % ДІ: 2,3–2,6) $p_{1-2} < 0,001$	3,7±0,09 (95 % ДІ: 3,5–3,8) $p_{1-3} = 0,1$ $p_{2-3} < 0,001$	3,0±0,06 (95 % ДІ: 2,9–3,1) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$

Примітки.

1. Індексами $_{1, 2, 3, 4}$ вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
2. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

Вказані зміни вмісту ТБК-РП та активності каталази призвели до зниження ($p < 0,001$) АПІ на 77,5 % відносно показників інтактних щурів (рис. 3.1). Ці зміни підтверджувались статистично вірогідним ($p < 0,001$) зменшенням вмісту G-SH на 37,4 % щодо показників інтактних тварин (див. табл. 3.2.3).

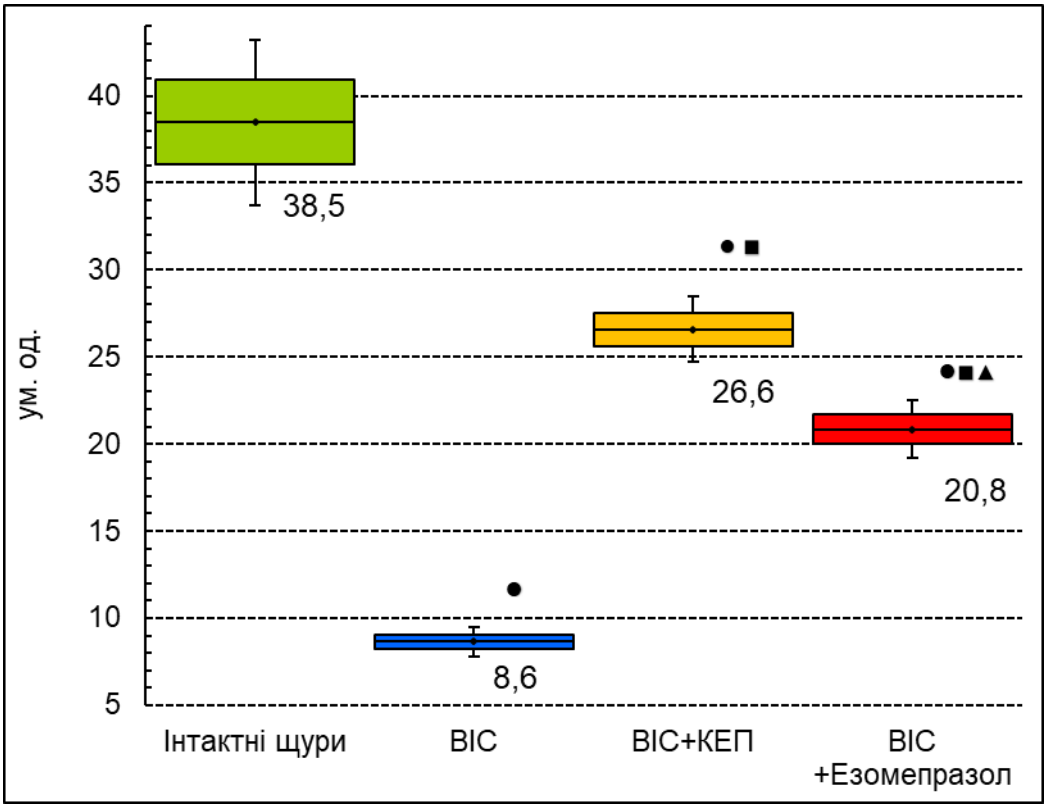


Рис. 3.1 **Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на значення антиоксидантно-прооксидантного індексу в гомогенатах СОШ щурів на тлі ВІС**

Примітки.

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних щурів;
5. ■ – $p < 0,05$ відносно показників щурів, підданих ВІС;
6. ▲– $p < 0,05$ відносно показників щурів, підданих ВІС, яким вводили КЕП.

Крім встановленої активації процесів ПОЛ на тлі ВІС нами показане статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження значення енергетичного заряду в СОШ (рис. 3.2) на 28,9 % відносно показників інтактних щурів, яке обумовлене зниженням вмісту АТФ ($p < 0,001$) на 46,9 %, зниженням вмісту АДФ ($p < 0,001$) на 25,6 % та підвищенням АМФ ($p < 0,001$) у 2,2 рази відносно показників інтактних щурів (табл. 3.2.4).

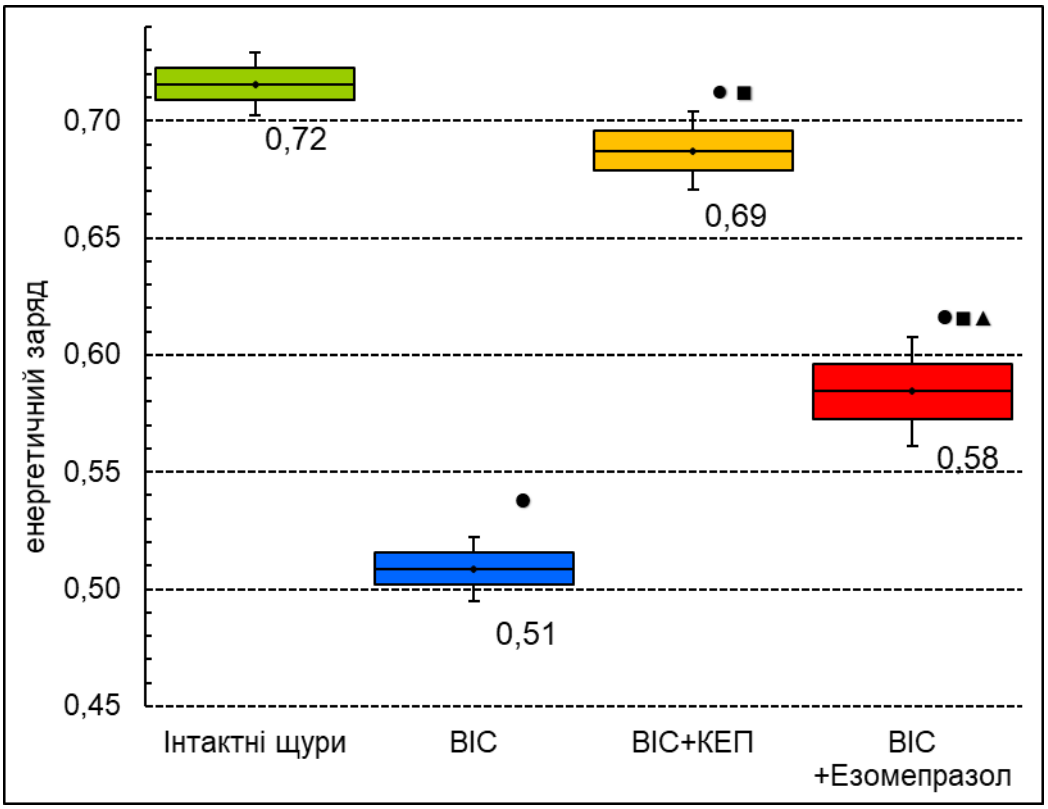


Рис. 3.2 **Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на значення енергетичного заряду за David E. Atkinson в гомогенатах СОШ щурів на тлі ВІС**

Примітки.

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних щурів;
5. ■ – $p < 0,05$ відносно показників щурів, підданих ВІС;
6. ▲– $p < 0,05$ відносно показників щурів, підданих ВІС, яким вводили КЕП.

Таблиця 3.2.4

Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на вміст аденілових нуклеотидів та рівень енергетичного заряду за David E. Atkinson в гомогенатах СОШ щурів на тлі ВІС, M±m (95 % ДІ), n=28)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	**II група**	**III група**	**IV група**
	Інтактні щури	Контроль (ВІС)	ВІС +КЕП	ВІС +Езо-мепразол
n	7	7	7	7
АТФ, мкмоль / г сухої тканини	2,31±0,05 (95 % ДІ: 2,21–2,41)	1,23±0,04 (95 % ДІ: 1,15–1,31) $p_{1-2} < 0,001$	2,13±0,03 (95 % ДІ: 2,07–2,18) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	1,54±0,04 (95 % ДІ: 1,46–1,63) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,001$
АДФ, мкмоль / г сухої тканини	1,29±0,03 (95 % ДІ: 1,23–1,34)	0,96±0,04 (95 % ДІ: 0,87–1,04) $p_{1-2} < 0,001$	1,31±0,03 (95 % ДІ: 1,26–1,37) $p_{1-3} = 0,2$ $p_{2-3} < 0,05$	1,11±0,07 (95 % ДІ: 0,97–1,26) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,06$ $p_{3-4} = 0,03$
АМФ, мкмоль / г сухої тканини	0,53±0,03 (95 % ДІ: 0,47–0,59)	1,17±0,03 (95 % ДІ: 1,12–1,23) $p_{1-2} < 0,001$	0,61±0,05 (95 % ДІ: 0,52–0,70) $p_{1-3} = 0,15$ $p_{2-3} < 0,001$	0,94±0,06 (95 % ДІ: 0,83–1,05) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,01$

Примітки.

1. Індексами 1, 2, 3, 4 вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
2. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

Профілактичне п’ятиденне застосування КЕП призвело до ослаблення виразності стрес-індукованих процесів ПОЛ та енергетичного дисбалансу у СОШ (див. табл. 3.2.3, табл. 3.2.4). Як відомо, продукти ПОЛ сприяють агрегації тромбоцитів, зменшенню синтезу гастропротекторних

простагландинів, формуванню синдрому цитолізу, виходу факторів згортання крові та пригніченню поділу та регенерації клітин. ТБК-РП виступають ендогенними альдегідами, які є клініко-лабораторними маркерами оксидативного стресу та широко застосовуються для контролю ефективності лікування цілого ряду захворювань. Встановлено, що у тварин, підданих ВІС, яким превентивно вводили КЕП, відмічено статистично вірогідне ($p < 0,001$) у 3,1 рази вище значення АПІ в гомогенатах СОШ, яке лише на 30,9 % було нижче за показники інтактних шурів, тоді як показник АПІ у щурів, яким вводили езомепразол, на 45,8 % був нижчим ($p < 0,001$) за показники інтактних тварин (рис. 3.1). Крім того, застосування КЕП призвело до виразнішого, порівняно із застосуванням езомепразолу, нівелювання стрес-індукованого зниження вмісту G-SH (див. табл. 3.2.3). Так, вміст G-SH у щурів, яким вводили КЕП становив $3,7 \pm 0,09$ (95 %ДІ: 3,5–3,8) мкмоль/г тканини, а у тварин, яким у профілактичному режимі вводили езомепразол – $3,0 \pm 0,06$ (95 %ДІ: 2,9–3,1) мкмоль/г тканини, що відповідно на 5,2 % та 23,0 % було нижче за показники інтактних щурів ($3,9 \pm 0,09$ (95 %ДІ: 3,7–4,0) мкмоль/г тканини).

Отримані дані вказують на здатність КЕП нівелювати стрес-індуковану активацію процесів ПОЛ у СОШ за профілактичного режиму застосування.

Оцінка впливу профілактичного введення КЕП на енергетичний обмін у СОШ на тлі ВІС показала здатність досліджуваного кріоекстракту модулювати стрес-індуковані зрушення вмісту аденілових нуклеотидів (див. табл. 3.2.4). Так, встановлено, що у щурів, яким вводили КЕП, відмічено статистично вірогідно ($p < 0,001$) підвищення вмісту АТФ на 73,3 %, підвищення вмісту АДФ ($p < 0,001$) на 37,3 % та зниження вмісту АМФ ($p < 0,001$) на 47,6 %, які в загальному привели до підвищення енергетичного заряду ($p < 0,001$) в 1,3 рази відносно показників щурів, підданих ВІС без корекції (контрольна група) (див. рис. 3.2).

Також встановено, що п’ятигодинний ВІС призвів до виразних порушень з боку білкового та ліпідного гомеостазу у СОШ щурів

контрольної групи. На тлі виразкових уражень (ВІ = 3,9 ум. од.) у тварин контрольної групи відмічено статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження вмісту ЗБ на 24,0 % відносно показників інтактних щурів, який становив відповідно 38,9 ± 2,3 (95 % ДІ: 46,9–53,4) мкг/мг танини та 51,1 ± 1,3 (95 % ДІ: 48,6–53,7) мкг/мг танини (табл. 3.2.5).

Таблиця 3.2.5

Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на тлі ВІС на вміст загального білка та окисномодифікованих білків в гомогенатах СОШ щурів (M±m (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], n=28)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	Контроль (ВІС)	ВІС +КЕП	ВІС +Езомепразол
n	7	7	7	7
Загальний білок, мкг / мг тканин	51,1±1,3 (95 % ДІ: 48,6–53,7)	38,9±2,3 (95 % ДІ: 34,4–43,3) $p_{1-2} < 0,001$	50,1±1,7 (95 % ДІ: 46,9–53,4) $p_{1-3} = 0,65$ $p_{2-3} < 0,01$	44,6±2,4 (95 % ДІ: 39,9–49,2) $p_{1-4} = 0,03$ $p_{2-4} = 0,1$ $p_{3-4} = 0,08$
Окисні модифікації білків, ум. од.	0,052 [0,051; 0,054]	0,065 [0,063; 0,066] $p_{1-2} < 0,001$	0,050 [0,049; 0,051] $p_{1-3} = 0,07$ $p_{2-3} < 0,01$	0,055 [0,054; 0,058] $p_{1-4} = 0,02$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,01$

Примітки.

1. Індексами $_{1, 2, 3, 4}$ вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
2. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

В той же час на тлі зниження вмісту ЗБ в гомогенатах СОШ відмічено статистично вірогідне ($p < 0,001$) підвищення вмісту ОМБ на 21,8 % відносно показників інтактних тварин (див. табл. 3.2.5), що вказувало на зростання загальної інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення у СОШ. Як

відомо, окиснені білки в більшості своїй функціонально неактивні, краще піддаються протеолізу, здатні накопичуватися в різних тканинах, опосередковують окисне пошкодження ДНК, а також можуть самі виступати в якості джерела вільних радикалів, виснажуючи запаси клітинних антиоксидантів [194, 195].

Оцінка змін з боку білкового обміну в СОШ у щурів, яким превентивно перед ВІС вводили КЕП, показала, що вміст ЗБ в СОШ практично співставлявся з показниками інтактних щурів, відповідно – 50,1 ± 1,7 мкг/мг тканини та 51,1 ± 1,3 мкг/мг тканини, що вказувало на нівелювання порушень з боку білкового гомеостазу при введенні досліджуваного кріоекстракту.

Дослідження вмісту ОМБ в СОШ показала, що тлі введення КЕП вказаний показник не мав суттєвих відмінностей від показників інтактних тварин, що вказує на здатність вказаного екстракту модулювати процеси окисної трансформації білків, що виступає одним з механізмів його гастропротективної дії на тлі ВІС (див. табл. 3.2.5).

Крім того, на тлі ВІС у щурів контрольної групи показано статистично вірогідне зростання ($p < 0,001$) рівня загальних ліпідів в СОШ на 42,1 % відносно показників інтактних щурів (табл. 3.2.6) та в той же час зниження вмісту ФЛ в СОШ в 1,9 рази, внаслідок чого вміст ФЛ у пулі загальних ліпідів в групі контролю знижувався у 2,6 рази відносно групи інтактних тварин (рис. 3.3).

Як відомо, ліпіди виступають структурними компонентами біомембран, енергетичним субстратом клітини, які беруть участь в реакціях сигнальної трансдукції, екзо- і ендоцитозу та ін. Крім того, вони беруть участь у фіксації білків фосфоліпідного бішару та забезпечують їх відповідну орієнтацію в клітинній мембрані, є неполярним середовищем для жиророзчинних субстратів та кофакторів ферментів, зумовлюють їх фолдинг, а також виконують роль регуляторів та модуляторів ферментативної активності [196, 197]. ФЛ формують безперервні гідрофобні оболонки на

поверхні мукополісахаридів слизу та клітин СО. Порушення цілісності цих шарів власне й призводить до розвитку запалення та виразкоутворення.

Таблиця 3.2.6

Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на тлі ВІС на вміст загальних ліпідів та фосфоліпідів у гомогенатах СОШ щурів, M±m (95 % ДІ), n=28)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	Контроль (ВІС)	ВІС +КЕП	ВІС +Езомепразол
n	7	7	7	7
Загальні ліпіди, мкг / мг тканини	148,6±1,8 (95 % ДІ: 145,1–152,0)	211,3±3,1 (95 % ДІ: 205,2–217,4) $p_{1-2} < 0,001$	153,1±3,1 (95 % ДІ: 147,0–159,3) $p_{1-3} = 0,1$ $p_{2-3} < 0,001$	172,4±2,6 (95 % ДІ: 167,3–177,5) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Фосфоліпіли, мкг / мг	45,3±1,6 (95 % ДІ: 42,2–48,4)	24,4±1,1 (95 % ДІ: 22,3–26,5) $p_{1-2} < 0,01$	41,1±1,4 (95 % ДІ: 38,4–43,9) $p_{1-3} = 0,07$ $p_{2-3} < 0,001$	33,7±1,2 (95 % ДІ: 31,3–36,1) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$

Примітки.

1. Індексами $_{1, 2, 3, 4}$ вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
2. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

Дослідження змін з боку загальних ліпідів та ФЛ показали, що вміст ФЛ у пулі загальних ліпідів на тлі введення КЕП становив 26,9 ± 0,9 %, що практично співставлялось із показниками інтактних тварин (30,5 ± 0,9 %) та, в той же час статистично вірогідно ($p < 0,001$) на 7,3 % перевищувало

показники тварин, яким в аналогічному режимі вводили езомепразол (рис. 3.3).

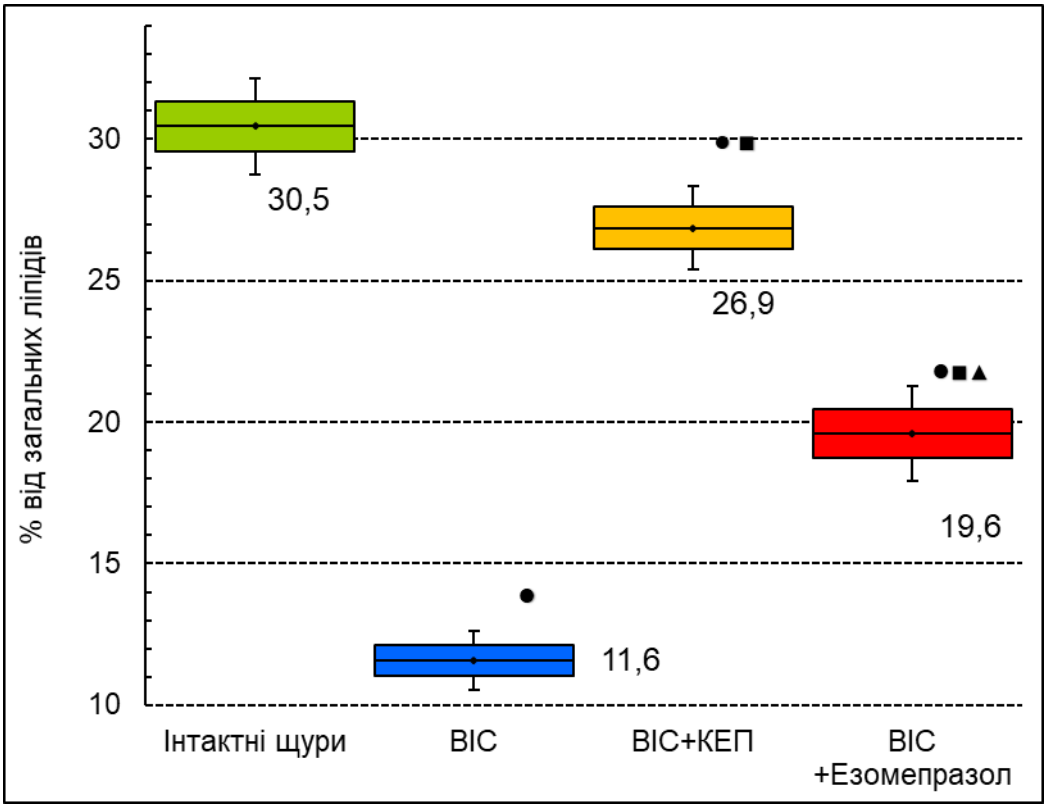
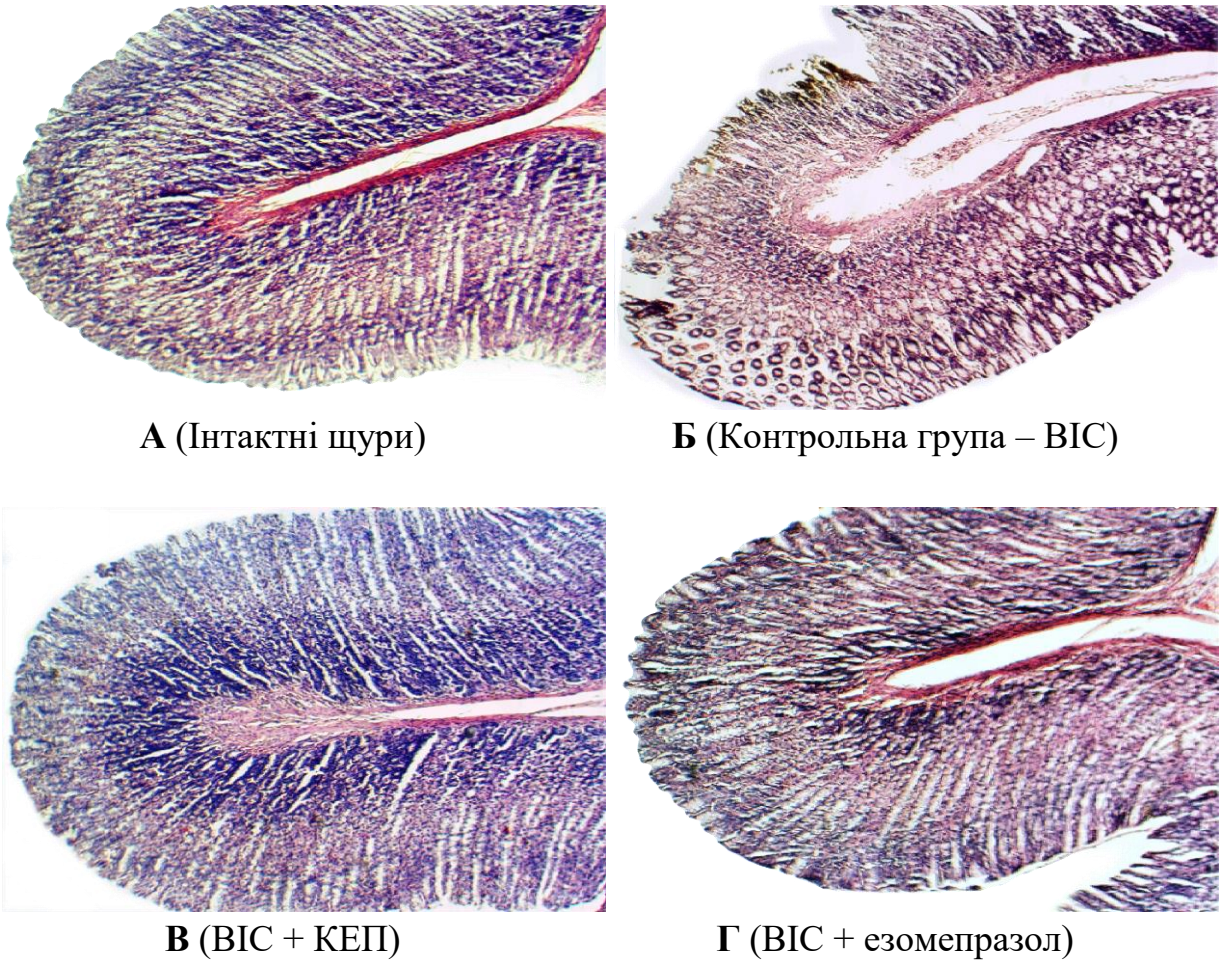


Рис. 3.3 **Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на вміст фосфоліпідів у пулі загальних ліпідів в гомогенатах СОШ щурів на тлі ВІС**

Примітки.

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних щурів;
5. ■ – $p < 0,05$ відносно показників щурів, підданих ВІС;
6. ▲– $p < 0,05$ відносно показників щурів, підданих ВІС, яким вводили КЕП.

Виразкування СОШ під дією ВІС мало патоморфологічне підтвердження, на що вказували дефекти епітелію з руйнуванням залоз шлунка з формуванням вогнищ некрозу (рис. 3.4 Б).



А (Інтактні щури) **Б** (Контрольна група – ВІС)

В (ВІС + КЕП) **Г** (ВІС + езомепразол)

Рис. 3.4 **Морфоструктура епітелію СОШ, гематоксилін-еозин, ×100**

На тлі застосування як КЕП так і езомепразолу відмічено відновлення гістоархітектоніки СОШ щурів, підданих ВІС (див. рис. 3.4 В,Г). Відмічено повне збереження гістоархітектоніки базальної мембрани, яка добре розрізнялась під поверхневим епітелієм, який оточував залози шлунка. До базальної мембрани щільно прилягали кровоносні капіляри. Показано, що СО всіх відділів шлунка була представлена збереженим одношаровим циліндричним епітелієм. Залози тіла шлунка були розширені тісно одна до одної. Відмічались поодинокі прошарки рихлої сполучної тканини та м’язових волокнистих структур, які розміщувались між залозами шлунка.

3.3 Оцінка антиульцерогенної активності КЕП на моделі серотонін-індукованої виразки шлунка

Внутрішньоочеревинне введення серотоніну викликало ураження СОШ у 100,0 % тварин (табл. 3.3). У всіх тварин контрольної групи (щури зі змодельованою серотоніновою виразкою шлунка без лікування) спостерігали виразну гіперемію та множинні ерозії та геморагії СОШ. Крім того відзначався помірновиражений набряк (2 [1,5; 2] бали) та порушення складчастості (2 [1; 2] бали) СОШ (див. табл. 3.3).

Лікувально-профілактичне введення КЕП призвело до статистично вірогідного послаблення пошкоджуючої дії серотоніну на СОШ. Ерозивно-виразкові зміни СОШ були виявлені лише у 42,9 % тварин, а ВІ у 13,7 разів був нижчим, ніж у групі нелікованих тварин, та становив 0,3 та 4,1 відповідно. Середній бал ураження СОШ у свою чергу був у 5,9 рази нижче у щурів, яким вводили КЕП, ніж у нелікованих щурів з серотонінової виразкою, та становив $0,7 \pm 0,29$ (95 % ДІ: 0,2–1,3) бали та $4,1 \pm 0,26$ (95 % ДІ: 3,6–4,7) бали відповідно (див. табл. 3.3).

За величиною ПВА на моделі серотонін-індукованої виразки шлунка у щурів КЕП перевищував за ефективністю референс-препарат езомепразол. На це вказувало у 1,6 рази нижчий виразковий індекс на тлі введення КЕП, який становив 0,3 порівняно зі значенням аналогічного показника у щурів, яким вводили езомепразол (0,5).

Варто зазначити, що на тлі введення КЕП вдвічі рідше порівняно з езомепразолом зустрічались геморагічні ураження СОШ, відповідно на тлі введення езомепразолу – у 57,1 % щурів, а на тлі введення КЕП – у 28,6 % щурів. Крім того на тлі введення езомепразолу у 28,6 % щурів відмічалось порушення складчастості та набряк СОШ у той час як на тлі введення КЕП вказаних змін не відмічено, що може бути пов’язано зі зменшенням запальної інфільтрації СОШ за рахунок протизапальної дії досліджуваного кріоекстракту (див. табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Вплив КЕП за лікувально-профілактичного режиму введення

на стан СОШ на тлі серотонін-індукованого ульцерогенезу (M±m (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], n=28)

Умови досліду	n		Здуття	Ерозії та гемора-гії	Гіпере-мія	Набряк	Поруш. склад-частості	К-ть тварин з виразками, абс. (%)	Середній бал в групі	ВІ
Інтактні щури	7	Абс. (%)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0	0
		Бали	0	0	0	0	0			
Серотонін	7	Абс. (%)	2/7 (28,6)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	4,1±0,26*# (95 %ДІ: 3,6–4,7)	4,1
		Бали	0 [0; 1]	3 [3; 3] *	3 [3; 3] *	2 [1,5; 2] *	2 [1; 2] *			
Серотонін + КЕП	7	Абс. (%)	0/7 (0)	3/7*# (42,9)	2/7 (28,6)	0/7# (0)	0/7# (0)	3/7*# (42,9)	0,7±0,29*# (95 %ДІ: 0,2–1,3)	0,3
		Бали	0	0 [0; 2] #	0 [0; 1] #	0	0			
Серотонін + Езомепразол	7	Абс. (%)	0/7 (0)	3/7*# (42,9)	4/7# (57,1)	2/7# (28,6)	2/7# (28,6)	3/7*# (42,9)	1,2±0,31*# (95 %ДІ: 0,6–1,8)	0,5
		Бали	0	0 [0; 2] #	0 [0; 2,5] #	0 [0; 1] #	0 [0; 1] #			

Примітки.

1. * – p < 0,05 відносно показників інтактних тварин;
2. # – p < 0,05 відносно показників щурів, яким вводили тільки серотонін;
3. º – p < 0,05 відносно показників щурів, яким вводили серотонін та езомепразол.

3.4. Дослідження гастропротективної дії КЕП на моделі хронічної оцтовокислої виразки шлунка

Дослідження ПВА КЕП на моделі ульцерогенезу, індукованого введенням оцтової кислоти показало, що введення вказаного ульцерогену призвело до ураження шлунка у 100 % щурів, а середній бал за шкалою Яковлевої Л.В. становив 4,3 ± 0,29 (95 % ДІ: 3,7–4,8).

Введення КЕП, як і введення референс-препарату езомепразолу не призвело до повного нівелювання ульцерогенного впливу екзогенного хімічного чинника, проте ослабило його пошкоджуючу дію на СОШ. Так у щурів, яким вводили КЕП, ВІ статистично вірогідно ($p < 0,05$) знизився на 30,2 % та становив відповідно 3,0. Ерозії та геморагії СОШ відмічені лише у 42,9 % тварин, яким вводили КЕП, в той час як у нелікованих тварин ці зміни спостерігались у 100,0 % щурів (табл. 3.4).

На тлі застосування референс-препарату езомепразолу ВІ становив 2,3. Варто зазначити, що на тлі введення езомепразолу у 71,4 % відмічено здуття шлунка, чого не спостерігалось у щурів групи з КЕП.

3.5 Вивчення впливу КЕП на стан шлункової секреції після стовбурової кріоденервації шлунка

Встановлено, що на 30 день після СКШ у щурів відмічалось статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження загальної кислотності шлункового соку на 33,7 % відносно показників інтактних тварин, яка становила о 91,0 ± 2,3 та 137,3 ± 1,7 мл 0,1N NaOH / 100 мл відповідно. Вказані зміни відбувались переважно за рахунок зниження ($p < 0,01$) рівня вільної кислотності у 4,1 рази, в той час як частка зв’язаної кислотності статистично вірогідно ($p < 0,01$) перевищувала показники інтактних тварин на 24,9 % (табл. 3.5).

Таблиця 3.4

Вплив КЕП за лікувального режиму введення

на стан СОШ на тлі ульцерогенезу, індукованого оцтовою кислотою (M±m (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], n=28)

Умови досліду	n		Здуття	Ерозії та гемора-гії	Гіпере-мія	Набряк	Поруш. склад-частості	К-ть тварин з виразками, абс. (%)	Середній бал в групі	ВІ
Інтактні щури	7	Абс. (%)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0	0
		Бали	0	0	0	0	0			
Оцтова кислота	7	Абс. (%)	4/7* (57,1)	7/7* (100)	7/7* (100)	4/7* (57,1)	7/7* (100)	7/7* (100)	4,3±0,29* (95 %ДІ: 3,7–4,8)	4,3
		Бали	2 [0; 2] *	3 [3; 3] * #	3 [3; 3] *	2 [0; 2,5] *	3 [2; 3] *			
Оцтова кислота + КЕП	7	Абс. (%)	0/7# (0)	3/7* (42,9)	4/7* (57,1)	3/7* (42,9)	4/7* (57,1)	7/7* (100)	3,0±0,31*# (95 %ДІ: 2,4–3,6)	3,0
		Бали	0	0 [0; 2,5] #	2 [0; 2,5] *	0 [0; 1,5]	2 [0; 2,5] *			
Оцтова кислота + Езомепразол	7	Абс. (%)	5/7*º (71,4)	3/7*# (42,9)	3/7*# (42,9)	2/7 (28,6)	4/7* (57,1)	7/7* (100)	2,3±0,29*# (95 %ДІ: 1,7–2,8)	2,3
		Бали	2 [1; 2]*	0 [0; 2] #	0 [0; 2,5] #	0 [0; 1,5]	2 [0; 2] *#			

Примітки.

1. * – p < 0,05 відносно показників інтактних тварин;
2. # – p < 0,05 відносно показників щурів, яким вводили тільки СПС;
3. º – p < 0,05 відносно показників щурів, яким вводили СПС та езомепразол.

Таблиця 3.5

Вплив КЕП на показники шлункової секреції у щурів після кріоденервації шлунка (M±m (95 % ДІ, n=28)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання		Умови експерименту			
		I група	**II група**	**III група**	**IV група**
		Інтактні щури	Езомепразол	Стовбурова кріоденерва-ція шлунка	Стовбурова кріоденерва-ція шлунка + КЕП
n		*7*	*7*	*7*	*7*
Кислот-ність шлунко-вого соку, мл 0,1 N NaOH / 100 мл	Загаль-на	137,3±1,7 (95 % ДІ: 133,9–140,7)	73,0±3,8 (95 % ДІ: 65,5–80,5) $p_{1-2} < 0{,}001$	91,0±2,3 (95 % ДІ: 86,6–95,4) $p_{1-3} < 0{,}001$ $p_{2-3} < 0{,}01$	104,1±4,7 (95 % ДІ: 94,9–113,4) $p_{1-4} < 0{,}001$ $p_{2-4} < 0{,}001$ $p_{3-4} = 0{,}03$
	Вільна	80,1±1,4 (95 % ДІ: 77,5–82,8)	15,0±1,4 (95 % ДІ: 12,2–17,8) $p_{1-2} < 0{,}001$	19,7±0,8 (95 % ДІ: 18,1–21,3) $p_{1-3} < 0{,}001$ $p_{2-3} = 0{,}01$	41,1±1,8 (95 % ДІ: 37,7–44,6) $p_{1-4} < 0{,}001$ $p_{2-4} < 0{,}001$ $p_{3-4} < 0{,}001$
	Зв'яза-на	57,1±0,9 (95 % ДІ: 55,3–59,0)	58,0±3,4 (95 % ДІ: 51,4–65,6) $p_{1-2} = 0{,}8$	71,3±1,8 (95 % ДІ: 67,7–74,9) $p_{1-3} < 0{,}01$ $p_{2-3} < 0{,}01$	63,0±3,2 (95 % ДІ: 56,8–69,2) $p_{1-4} = 0{,}1$ $p_{2-4} = 0{,}3$ $p_{3-4} = 0{,}04$
Співвідношення вільна / зв'язана кислотність		1,4±0,03 (95 % ДІ: 1,3–1,5)	0,3±0,03 (95 % ДІ: 0,2–0,3) $p_{1-2} < 0{,}001$	0,3±0,01 (95 % ДІ: 0,3–0,3) $p_{1-3} < 0{,}001$ $p_{2-3} = 0{,}7$	0,7±0,02 (95 % ДІ: 0,6–0,7) $p_{1-4} < 0{,}001$ $p_{2-4} < 0{,}001$ $p_{3-4} < 0{,}001$

Примітки.

1. Індексами $_{1,\ 2,\ 3,\ 4}$ вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
2. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

Вказані вище зміни кислотності призвели до статистично вірогідного ($p < 0,001$) зниження співвідношення «вільна/зв'язана кислотність» у 4,7 рази відносно показників інтактних тварин.

Порівняльна оцінка впливу СКШ та п'ятиденного введення езомепразолу показала, що у тварин, яким вводили вказаний ІПП, рівень загальної кислотності знижувався у більшій мірі, ніж після СКШ, відповідно вказаний показник статистично вірогідно ($p < 0,01$) був на 19,9 % нижчим за показники щурів на 30 день після СКШ та на 46,8 % був нижчим ($p < 0,001$) за показники інтактних тварин (див. табл. 3.5). Оцінка співвідношення «вільна/зв'язана кислотність» показала, що на тлі застосування езомепразолу, як і після СКШ вказане співвідношення мали співставне зниження у 4,7 рази відносно показника інтактних тварин, проте, на відміну від щурів після СКШ, зниження кислотності при застосуванні езомепразолу відбувалось виключно за рахунок статистично вірогідного ($p < 0,001$) зменшення на 81,3 % рівня вільної кислотності. Рівень зв'язаної кислотності на тлі застосування езомепразолу практично не відрізнявся від показників інтактних щурів та становив 58,0 ± 3,1 ум. од. Крім того, варто зазначити, що у тварин на тлі введення езомепразолу відмічено статистично вірогідне ($p = 0,04$) збільшення на 25,0 % об'єму шлункового соку порівняно з показниками інтактних щурів (рис. 3.5).

Дослідження впливу КЕП на ефекти СКШ показало, що КЕП частково компенсує зміни кислотності шлункового соку, спричинені СКШ у тварин без патології ШКТ. Так, в групі з КЕП рівень загальної кислотності статистично вірогідно ($p < 0,001$) на 24,2 % був нижчим за показники інтактних тварин, проте на 14,4 % перевищував ($p = 0,03$) показники тварин після СКШ без застосування КЕП (див. табл. 3.5).

Вказані зміни після застосування КЕП відбувались переважно за рахунок підвищення рівня вільної кислотності у 2,1 рази ($p < 0,001$) порівняно з показниками тварин після СКШ, яким не вводили КЕП. Хоча варто зазначити, що вказаний показник в групі з КЕП був статистично

вірогідного ($p < 0,001$) на 48,7 % нижчим за рівень вільної кислотності шлункового соку інтактних щурів.

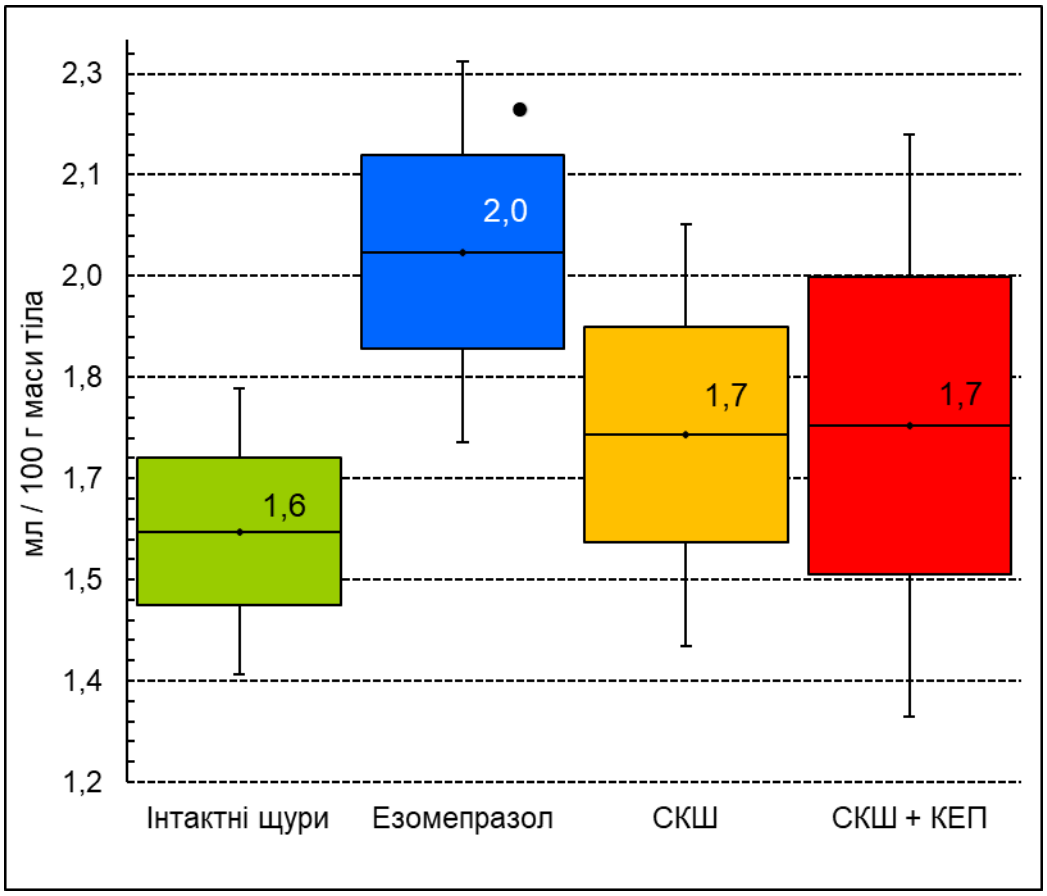


Рис. 3.5 **Вплив КЕП, езомепразолу та стовбурової кріоденервації шлунка на об'єм шлункової секреції у щурів**

Примітки.

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних щурів.

Крім того, встановлено, що рівень зв'язаної кислотності у щурів, яким після СКШ п'ятиразово вводили КЕП, статистично вірогідно не відрізнявся

від показників інтактних щурів (63,0 ± 3,2 та 57,1 ± 0,9 ум. од. відповідно, p = 0,1), проте на 11,6 % (p = 0,04) був нижчим за показники тварин після СКШ, яким КЕП не вводили (див. табл. 3.5). Наведені зміни з боку кислотності призвели до часткового відновлення співвідношення «вільна/зв'язана кислотність» в групі з КЕП, де цей показник у 2,3 рази перевищував аналогічне співвідношення як на тлі застосування езомепразолу, так й після СКШ, проте був ще у 2 рази нижчим порівняно з показником інтактних тварин.

Висновки до розділу 3

1. На моделі СПС-індукованого ульцерогенезу показано, що профілактичне п'ятиденне введення КЕП призводило до статистично вірогідного ($p < 0,05$) зниження значення ВІ у 7,4 рази відносно показників щурів контрольної групи, що відповідало ПВА на рівні 86,5 %. За лікувального режиму застосування КЕП відмічена найнижча ПВА, яка становила 22,2 %. Лікувально-профілактичне застосування КЕП чинило ПВА на рівні 92,3 %, що співставлялось з ПВА езомепразолу (97,4 %). Таким чином, встановлено, що найвища ПВА КЕП при спиртово-преднізалоновому ураженні шлунка проявляється при застосуванні КЕП у профілактичному і лікувально-профілактичному режимах, що може бути пов'язане зі стимуляцією секреції простагландинів у відповідь на введення біологічного стимулятора.
2. На моделі стрес-індукованої виразки шлунка показано, що профілактичне застосування КЕП протидіє індукції оксидативного та нітрозативного стресу у слизовій оболонці шлунка і приводить до підвищення АПІ ($p < 0,001$) у 3,1 рази, зниження стрес-індукованої гіперекспресії iNOS ($p < 0,001$) на 58,4 %, зростання рівня загального білка ($p < 0,01$) на 29,0 %, зменшення вмісту окисномодифікованих білків ($p < 0,01$) на 20,6 % та зростання рівня фосфоліпідів у пулі загальних ліпідів ($p < 0,001$) у 2,3 рази, а також до зростання енергетичного заряду

в слизовій оболонці шлунка ($p < 0,001$) на 35,1 %, відносно показників нелікованих тварин, внаслідок чого статистично вірогідно ($p < 0,05$) знижується виразковий індекс відносно показників щурів контрольної групи у 9,8 разів, що відповідає противиразковій активності на рівні 89,7 %.

3. На моделі серотонін-індукованого ульцерогенезу показано, що кріоекстракт плаценти у лікувально-профілактичному режимі застосування чинить протизапальну дію, зменшуючи запальну інфільтрацію СОШ, про що свідчить вдвічі менша, порівняно з езомепразолом, частота геморагічних уражень СОШ, відсутність порушення складчастості та набряку СОШ, при цьому виразковий індекс у 13,7 разів був нижчим ніж у нелікованих тварин, відповідно антиульцерогенна активність кріоекстракту становила 92,6 %.
4. Встановлено, що на 30 добу після СКШ у щурів відмічалось статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження загальної кислотності шлункового соку на 33,7 % відносно показників інтактних тварин, яка становила $91,0 \pm 2,3$ та $137,3 \pm 1,7$ мл 0,1N NaOH / 100 мл відповідно. Вказані зміни відбувались переважно за рахунок зниження ($p < 0,01$) рівня вільної кислотності у 4,1 рази. Введення КЕП після СКШ призводило до відновлення загальної кислотності ($p < 0,001$) на 30,0 % та рівня вільної кислотності ($p < 0,001$) на 64,0 % порівняно з показниками щурів після СКШ. У тварин, яким вводили КЕП після СКШ, відмічалась нормалізація співвідношення вільної та зв’язаної кислотності, яке підвищувалось у 2,3 рази порівняно з показниками щурів після СКШ та СКШ з езомепразолом, тобто КЕП сприяє відновленню балансу між факторами агресії та факторами захисту у слизовій оболонці шлунка та умов для процесів травлення.

Основні положення цього розділу викладено у 18 публікаціях автора [21, 25, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 49].

РОЗДІЛ 4
ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТОТРОПНОЇ ДІЇ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО ЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ГОСТРИХ УРАЖЕННЯХ ПЕЧІНКИ

Гепатотропну дію КЕП досліджували за профілактичного, лікувального та лікувально-профілактичного режимів застосування на моделях ТХМ-індукованого, ДГА-індукованого та парацетамол-індукованого уражень печінки у щурів. За даними біохімічних досліджень крові та гомогенатів печінки дано оцінку впливу КЕП на функціональний стан печінки. Встановлено наявність антихолестатичної та енергостабілізуючої дії у досліджуваного кріоекстракту при гострих ураженнях печінки.

4.1 Вивчення гепатозахисних властивостей КЕП на моделі тетрахорметан-індукованого гепатиту

Відомо, що при надходженні в організм CCl_4 викликає активацію процесів ПОЛ в гепатоцитах, що призводить до руйнування мембран мітохондрій, лізосом, мікросом та вивільнення ферментів, послідуючої загибелі клітин. Ініціюючим механізмом розвитку гострого CCl_4-індукованого гепатиту у щурів виступає активація аутокаталітичного ПОЛ, викликана дією вільних радикалів, зокрема трихлорметильного (CCl_3^+) та трихлорметилпероксидного ($CCl_3O_2^+$), які є метаболітами CCl_4 [198, 199]. В наших дослідженнях на активацію процесів ПОЛ в тканинах печінки під дією CCl_4 вказувало підвищення вмісту ТБК-РП у 3 рази ($p < 0,01$) на тлі зниження активності каталази на 21,3 % ($p = 0,15$) та СОД на 52,2 % ($p < 0,001$) відносно показників інтактних щурів (табл. 4.1.1).

Таблиця 4.1.1

Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на біохімічні показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи в гомогенатах печінки на тлі тетрахлорметан-індукованого гепатиту у щурів (M±m (95 % ДІ), n=28)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	ТХМ	ТХМ + КЕП	ТХМ + Силібор
n	7	7	7	7
ТБК-РП, мкмоль/кг тканини	6,1±0,74 (95 % ДІ: 4,7–7,6)	18,9±2,92 (95 % ДІ: 13,1–24,6) $p_{1-2} < 0,01$	12,1±1,71 (95 % ДІ: 8,8–15,5) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} = 0,07$	8,7±1,06 (95 % ДІ: 6,6–10,8) $p_{1-4} = 0,07$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} = 0,1$
Каталаза, мкат/кг тканини	2,4±0,27 (95 % ДІ: 1,9–2,9)	1,9±0,18 (95 % ДІ: 1,5–2,2) $p_{1-2} = 0,15$	2,5±0,14 (95 % ДІ: 2,2–2,8) $p_{1-3} = 0,7$ $p_{2-3} = 0,02$	2,6±0,36 (95 % ДІ: 1,9–3,3) $p_{1-4} = 0,7$ $p_{2-4} = 0,1$ $p_{3-4} = 0,9$
СОД, ум. од. / кг	4,9±0,35 (95 % ДІ: 4,2–5,6)	2,4±0,14 (95 % ДІ: 2,1–2,6) $p_{1-2} < 0,001$	3,4±0,17 (95 % ДІ: 3,1–3,8) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	3,9±0,21 (95 % ДІ: 3,4–4,3) $p_{1-4} = 0,02$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,1$

Примітки.

1. Індексами $_{1, 2, 3, 4}$ вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
2. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

Встановлене накопичення продуктів ПОЛ на тлі виснаження антиоксидантної системи (АОС) призвело до статистично вірогідного ($p < 0,01$) зниження АПІ, як інтегрального показника стану ПОЛ-АОС, на 72,1 % відносно показників інтактних тварин (рис. 4.1).

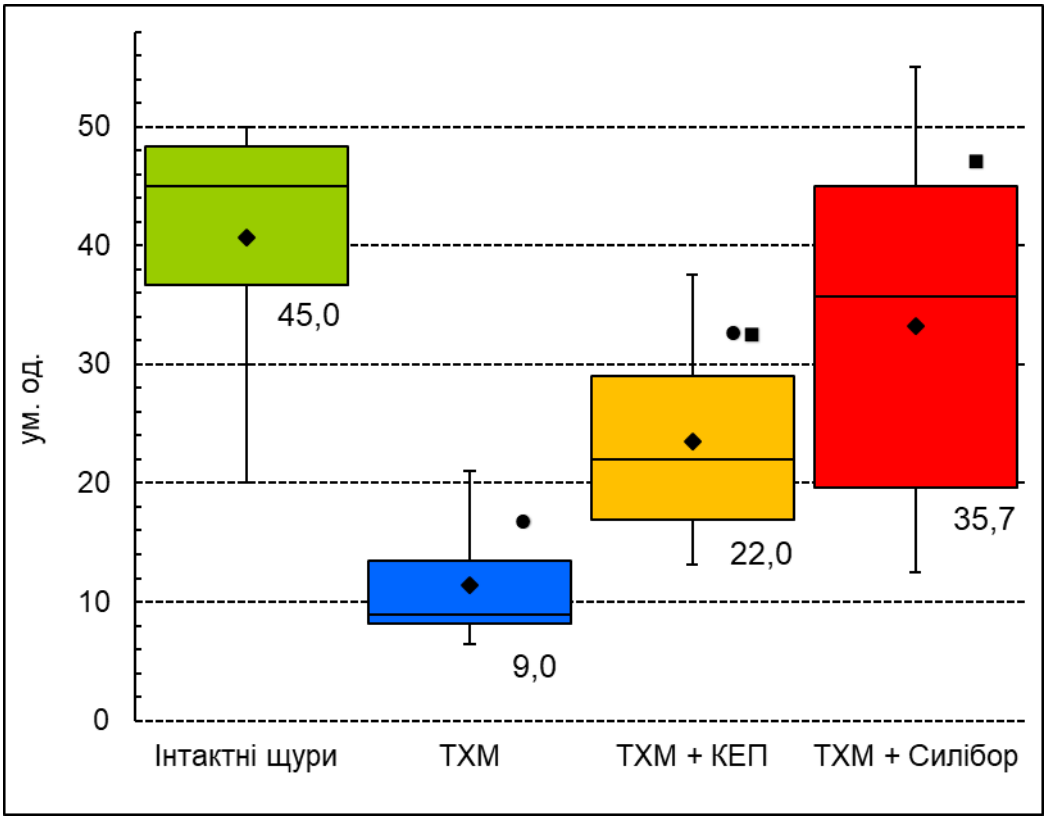


Рис. 4.1 **Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на значення антиоксидантно-прооксидантного індексу в гомогенатах печінки на тлі тетрахлорметан-індукованого гепатиту у щурів**

Примітки.

1. Розподіл величин ненормальний.
2. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю, вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана.
4. ♦ – середнє значення;
5. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних щурів;
6. ■ – $p < 0,05$ відносно показників щурів з гострим тетрахлорметан-індукованим гепатитом.

Крім активації процесів ПОЛ показано, що одноразове введення CCl_4 у дозі 10 мл/кг маси тіла призводило до розвитку гострого токсичного гепатиту, який супроводжується розвитком цитолізу, що підтверджується статистично вірогідним ($p < 0,001$) зростанням АлАт та АсАт у 2,3 та 2,1 рази відповідно відносно показників інтактних щурів (табл. 4.1.2), що призводило до зниження коефіцієнту де Рітіса на 22,9 % ($p < 0,01$).

Як відомо, зменшення коефіцієнту де Рітіса визначається при активації процесів глюконеогенезу через глюкозоаланіновий шунт із використанням АлАТ, який є необхідним для підтримки адекватного рівня глюкози у крові, що призводить до зростання активності трансаміназ або може вказувати на зниження функціональної активності печінки [200]. На індукцію деструктивно-запальних процесів у паренхімі печінки також вказує статистично вірогідне ($p < 0,001$) зростання активності γ-ГТП та ЛФ на 64,8 % та 85,8 % відповідно відносно показників інтактних тварин (див. табл. 4.1.2). Отримані дані узгоджуються із літературними відомостями про зростання γ - ГТП з одночасним підвищенням рівня ЛФ у 90,0 % хворих на захворювання печінки та гепатобіліарної системи. Збільшення активності γ - ГТП у сироватці крові може бути обумовлено не тільки індукуванням синтезу ферменту, а і вивільненням мембранозв'язаного пулу вказаного ферменту, що можна розцінювати як ознаку цитолітичних процесів [201, 202].

Порівняльний аналіз гепатороптективної активності силібору та КЕП показав, що за здатністю пригнічувати CCl_4-індуковані процеси ПОЛ досліджуваний кріоекстракт дещо поступався обраному референс-препарату. Так вміст ТБК-РП в гомогенатах печінки статистично вірогідно ($p < 0,01$) був нижче у щурів, яким профілактично вводили КЕП на 35,6 %, а після введення силібору був нижче на 53,8 % відносно показників щурів контрольної групи, та становив $12,1 \pm 1,71$ (95 % ДІ: 8,8–15,5) мкмоль/кг тканини та $8,7 \pm 1,06$ (95 % ДІ: 6,6–10,8) мкмоль/кг тканини відповідно (див. табл. 4.1.1).

Таблиця 4.1.2

Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на рівень маркерів цитолізу в сироватці крові щурів на тлі тетрахлорметан-індукованого гепатиту (M±m (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], n=28)

Номер групи	**Умови досліду**	**n**	**АлАт,** мкмоль / (мл × год)	**АсАт,** мкмоль / (мл × год)	**Коефіцієнт де Рітіса** (АсАт / АлАт)	**γ-ГТП,** Од/л	**ЛФ,** мкмоль / л
1	Інтактні щури	7	1,1 [1,0; 1,1]	1,7 [1,6; 1,8]	1,6±0,08 (95 % ДІ: 1,4–1,8)	6,4±0,12 (95 % ДІ: 6,2–6,7)	2,6±0,12 (95 % ДІ: 2,4–2,8)
2	ТХМ	7	2,5 [2,5; 2,9] $p_{1-2} < 0,001$	3,5 [3,1; 3,5] $p_{1-2} < 0,001$	1,2±0,05 (95 % ДІ: 1,1–1,3) $p_{1-2} < 0,01$	10,6±0,65 (95 % ДІ: 9,3–11,8) $p_{1-2} < 0,001$	4,9±0,45 (95 % ДІ: 4,0–5,7) $p_{1-2} < 0,001$
3	ТХМ + КЕП	7	1,1 [1,0; 1,2] $p_{1-3} = 0,4$ $p_{2-3} < 0,001$	1,8 [1,5; 2,0] $p_{1-3} = 0,28$ $p_{2-3} < 0,001$	1,6±0,16 (95 % ДІ: 1,3–1,9) $p_{1-3} = 0,5$ $p_{2-3} = 0,07$	6,6±0,61 (95 % ДІ: 5,4–7,8) $p_{1-3} = 0,8$ $p_{2-3} < 0,001$	3,7±0,22 (95 % ДІ: 3,3–4,2) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} = 0,05$
4	ТХМ + Силібор	7	1,7 [1,6; 1,8] $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$	2,5 [2,3; 2,5] $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,01$	1,5±0,11 (95 % ДІ: 1,2–1,7) $p_{1-4} = 0,1$ $p_{2-4} = 0,06$ $p_{3-4} = 0,3$	8,5±0,57 (95 % ДІ: 7,4–9,6) $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} = 0,03$ $p_{3-4} = 0,04$	3,2±0,05 (95 % ДІ: 3,1–3,3) $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} = 0,04$

Примітки. 1 Індексами $_{1, 2, 3, 4}$ вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
2. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

З боку активності АОС встановлено співставне зростання рівня каталази як при застосуванні КЕП, так і при застосуванні силібору, на 33,8 % та 37,6 % відповідно відносно показників щурів зі змодельованим CCl_4-індукованим гепатитом без лікування (див. табл. 4.1.1). Крім того відмічене статистично вірогідне зростання активності СОД на 45,5 % та 63,6 % відносно показників тварин групи контролю відповідно на тлі застосування КЕП та силібору.

Оцінка впливу п’ятиденного профілактичного введення КЕП та силібору показала здатність кріоекстракту до більш виразнішого нівелювання цитолітичного синдрому на тлі модельного гострого токсичного гепатиту порівняно з рослинним препаратом силібором. Так встановлено, що рівень АлАТ у сироватці крові щурів з ТХМ-індукованим гепатитом після введення КЕП статистично вірогідно ($p < 0,001$) знизився на 56,0 %, в той час як введення силібору призвело до зниження аналогічного показника ($p < 0,001$) лише на 32,0 % відносно показників щурів групи контролю (див. табл. 4.1.2). Аналогічні зміни встановлені і з боку рівня АсАТ – на тлі введення КЕП вказаний показник знизився ($p < 0,001$) на 48,6 %, в той час як при застосуванні рослинного референс-препарату вказаний показник був нижчим ($p < 0,01$) на 28,6 % відносно показників щурів з CCl_4-індукованим гепатитом без лікування (див. табл. 4.1.2). Вказані зміни з боку рівня амінотрансфераз призвели до виразнішої нормалізації значення коефіцієнту де Рітіса, який на тлі введення КЕП зріс на 28,7 % ($p = 0,07$), в той час як після профілактичного введення силібору аналогічний показник зріс ($p = 0,06$) на 19,5 % порівняно з показниками щурів без лікування. На виразнішу цитопротективну дію КЕП вказувало й статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження рівня γ-ГТП на 37,8 % відносно показників щурів з CCl_4-індукованим гепатитом без лікування (див. табл. 4.1.2).

Розвиток CCl_4-індукованого гепатиту супроводжувався формуванням холестатичного синдрому, на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,001$)

зростання рівня загального білірубіну в сироватці крові щурів контрольної групи у 4,5 рази відносно показників інтактних тварин (табл. 4.1.3).

Таблиця 4.1.3

Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на концентрацію білірубіну в сироватці крові щурів на тлі тетрахлорметан-індукованого гепатиту (M±m (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], n=28)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	ТХМ	ТХМ + КЕП	ТХМ + Силібор
n	7	7	7	7
Загальний білірубін, ммоль/л	12,0 [11,0; 12,5]	56,0 [54,5; 58,0] $p_{1-2} < 0,001$	38,0 [35,5; 39,5] $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	32,0 [29,5; 32,5] $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$
Прямий білірубін, ммоль/л	4,3±0,29 (95 % ДІ: 3,7–12,0)	32,3±1,04 (95 % ДІ: 30,2–34,3) $p_{1-2} < 0,001$	28,9±0,88 (95 % ДІ: 27,1–30,6) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,03$	24,9±1,30 (95 % ДІ: 22,3–27,4) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,03$
Непрямий білірубін, ммоль/л	8,1±0,83 (95 % ДІ: 6,5–9,8)	24,1±0,91 (95 % ДІ: 22,4–25,9) $p_{1-2} < 0,001$	8,4±0,95 (95 % ДІ: 6,6–10,3) $p_{1-3} = 0,82$ $p_{2-3} < 0,001$	6,4±0,78 (95 % ДІ: 4,9–8,0) $p_{1-4} = 0,16$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,13$

Примітки.

1. Індексами $_{1, 2, 3, 4}$ вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
2. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

Слід зазначити, що підвищення рівня загального білірубіну відбулось переважно за рахунок кон'югованого з глюкуроновою кислотою (прямого) білірубіну, рівень якого зріс ($p < 0,001$) у 14,5 рази, в той час як непрямий

білірубін зріс ($p < 0,001$) лише у 3 рази відносно показників інтактних щурів, що становило 32,3 ± 1,04 (95 % ДІ: 30,2–34,3) ммоль/л та 24,1 ± 0,91 (95 % ДІ: 22,4–25,9) ммоль/л відповідно (див. табл. 4.1.3).

Виявлене зростання прямого білірубіну у 14,5 рази виступає опосередкованим маркером розвитку цитолітичного синдрому, оскільки через руйнування гепатоцитів відбувається збільшення міжклітинного простору, яким переміщується вміст жовчних ходів. Цьому сприяє й підвищення тиску у внутрішньопечінкових жовчних ходах, обумовлене набряком сполучної тканини при запальному процесі [203].

Профілактичне п’ятиденне введення як референс-препарату силібору, так і КЕП, приводило до зниження прояву холестатичного синдрому. Так, на тлі введення КЕП відмічено статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження рівня загального білірубіну на 33,9 % відносно показників контрольної групи, який становив 37,3 ± 1,06 (95 % ДІ: 35,2–39,4) ммоль/л, в свою чергу рівень прямого та непрямого білірубіну в сироватці крові знижувався на 10,6 % та 65,1 % відносно показників щурів групи контролю (табл. 4.1.3).

Оцінка стану енергетичного обміну у тканинах печінки на тлі розвитку експериментального токсичного гепатиту показала пригнічення АТФ-синтетичної функції гепатоцитів та розвиток енергодифіциту, на який вказувало статистично вірогідне зниження вмісту АТФ та АДФ відповідно на 56,9 % та 55,7 % на тлі зростання ($p < 0,001$) у 2,2 рази вмісту АМФ у тканинах печінки відносно показників інтактних щурів (табл. 4.1.4).

Вказані зміни співвідношення аденілових нуклеотидів у тканинах печінки на тлі розвитку CCl_4-індукованого гепатиту призвели до статистично вірогідного ($p < 0,001$) зниження ЕЗ на 42,6 % відносно показників інтактних щурів (рис. 4.2).

Введення як силібору, так і КЕП чинило певну енергостабілізуючу дію, хоча жоден з терапевтичних агентів не відновлював в повній мірі рівні АТФ і АДФ в тканині печінки. Було відмічено статистично вірогідне ($p < 0,05$) зростання рівня ЕЗ на 38,6 % та 18,2 % в групах, відповідно, з силібором та

КЕП відносно показників щурів з CCl_4-індукованим гепатитом без лікування (див. рис. 4.2). Це відбувалося, переважно, за рахунок збільшення вмісту АДФ (табл. 4.1.4).

Таблиця 4.1.4

Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на вміст аденілових нуклеотидів та рівень енергетичного заряду за David E. Atkinson в гомогенатах печінки на тлі гострого тетрахлорметан-індукованого гепатиту у щурів (M±m (95 % ДІ), n=28)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	**II група**	**III група**	**IV група**
	Інтактні щури	ТХМ	ТХМ + КЕП	ТХМ + Силібор
n	7	7	7	7
АТФ, мкмоль/г	2,17±0,24 (95 % ДІ: 1,70–2,65)	0,94±0,09 (95 % ДІ: 0,76–1,11) $p_{1-2} < 0,001$	1,10±0,07 (95 % ДІ: 0,96–1,24) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} = 0,17$	1,49±0,11 (95 % ДІ: 1,27–1,72) $p_{1-4} = 0,03$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} = 0,02$
АДФ, мкмоль/г	1,39±0,14 (95 % ДІ: 1,12–1,65)	0,61±0,06 (95 % ДІ: 0,51–0,72) $p_{1-2} < 0,001$	0,91±0,10 (95 % ДІ: 0,72–1,11) $p_{1-3} = 0,02$ $p_{2-3} = 0,02$	1,06±0,06 (95 % ДІ: 0,93–1,18) $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,25$
АМФ, мкмоль/г	0,76±0,13 (95 % ДІ: 0,50–1,02)	1,69±0,06 (95 % ДІ: 1,57–1,80) $p_{1-2} < 0,001$	1,44±0,05 (95 % ДІ: 1,35–1,54) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$	1,27±0,13 (95 % ДІ: 1,01–,53) $p_{1-4} = 0,02$ $p_{2-4} = 0,02$ $p_{3-4} = 0,2$

Примітки.

1. Індексами $_{1, 2, 3, 4}$ вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
2. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

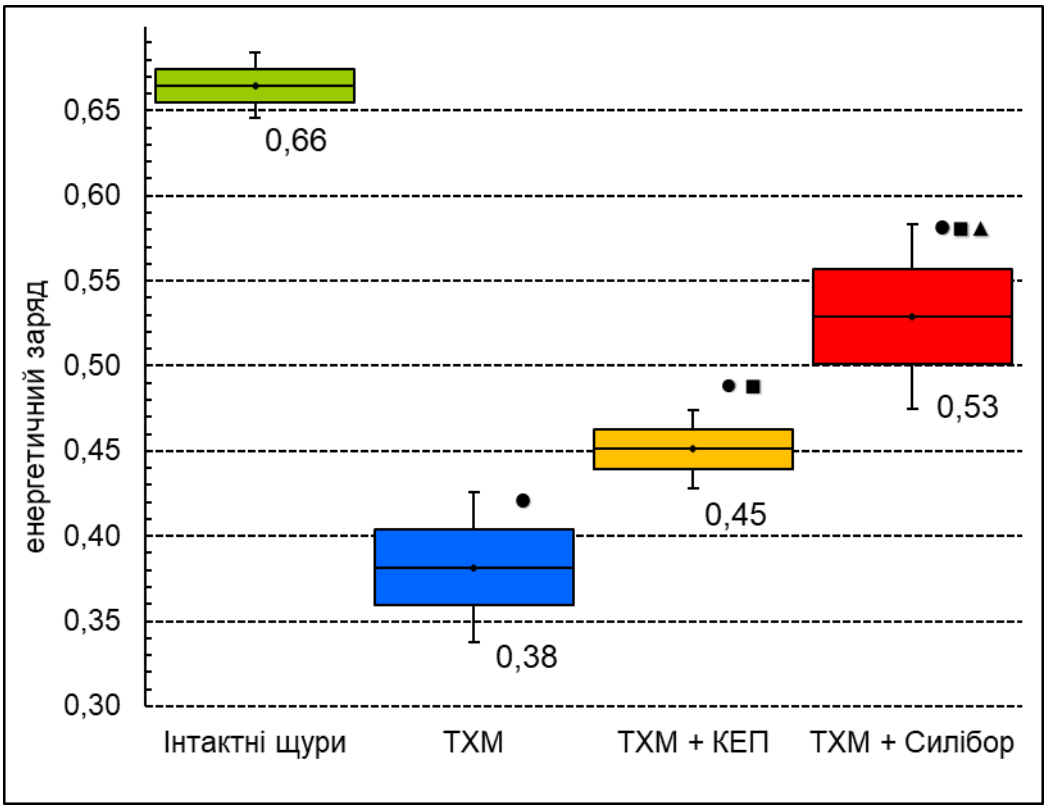


Рис. 4.2 **Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на рівнь енергетичного заряду за David E. Atkinson в гомогенатах печінки на тлі тетрахлорметан-індукованого гепатиту у щурів**

Примітки.

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних щурів;
5. ■ – $p < 0,05$ відносно показників щурів з гострим тетрахлорметан - індукованим гепатитом;
6. ▲ – $p < 0,05$ відносно показників щурів з гострим тетрахлорметан - індукованим гепатитом, яким вводили КЕП.

4.2 Оцінка гепатопротекторної дії КЕП на моделі D-галактозамінового гепатиту

Проведене дослідження показало, що розвиток гострого ДГА-індукованого гепатиту у щурів супроводжувався окисним стресом у тканинах печінки, на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,001$) зростання вмісту ТБК-РП у гомогенатах печінки щурів контрольної групи у 2,2 рази відносно показників інтактних тварин (табл. 4.2.1).

Таблиця 4.2.1

Вплив КЕП за лікувально-профілактичного режиму введення на біохімічні показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи в гомогенатах печінки на тлі D-галактозамінового гепатиту у щурів (M±m (95 % ДІ), n=28)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	ДГА	ДГА + КЕП	ДГА + Силібор
n	7	7	7	7
ТБК-РП, мкмоль/кг тканини	7,4±0,41 (95 % ДІ: 6,6–8,2)	16,0±1,02 (95 % ДІ: 14,0–18,0) $p_{1-2} < 0,001$	9,0±0,82 (95 % ДІ: 7,4–10,6) $p_{1-3} = 0,1$ $p_{2-3} < 0,001$	12,1±0,63 (95 % ДІ: 10,9–13,4) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} = 0,01$
Каталаза, мкат/кг тканини	3,0±0,42 (95 % ДІ: 2,2–3,8)	3,2±0,57 (95 % ДІ: 2,1–4,3) $p_{1-2} = 0,8$	2,5±0,22 (95 % ДІ: 2,1–2,9) $p_{1-3} = 0,3$ $p_{2-3} = 0,3$	2,9±0,32 (95 % ДІ: 2,3–3,5) $p_{1-4} = 0,9$ $p_{2-4} = 0,7$ $p_{3-4} = 0,3$

Примітки.

1. Індексами $_{1, 2, 3, 4}$ вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
2. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

За результатами оцінки активності каталази у гомогенатах печінки статистично вірогідних зрушень цього показника виявлено не було. Рівень активності каталази у щурів всіх груп був в межах 2,5–3,2 мкат/кг тканини (див. табл. 4.2.1).

Інтегральна оцінка антиоксидантно-прооксидантного гомеостазу в тканинах печінки показала статистично вірогідні ($p < 0,01$) зміни у вигляді зниження АПІ у 2,0 рази на тлі розвитку ДГА-індукованого гепатиту у щурів контрольної групи, обумовлені зростанням вмісту ТБК-РП (рис. 3.3).

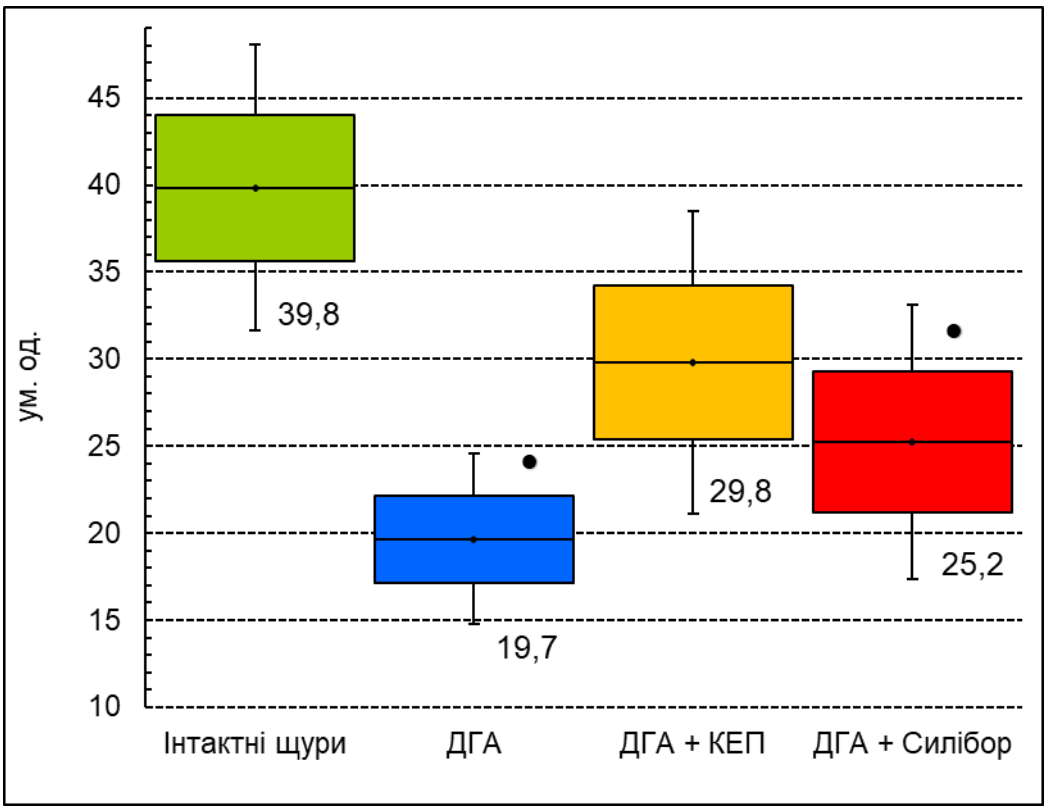


Рис. 4.3 **Вплив КЕП за лікувально-профілактичного режиму введення на значення антиоксидантно-прооксидантного індексу в гомогенатах печінки на тлі D-галактозамінового гепатиту у щурів**

Примітки.

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних щурів.

Дослідження периферичної крові показали зростання рівня амінотрансфераз на тлі розвитку експериментального гепатиту (табл. 4.2.2). Так рівень АлАТ зріс ($p < 0,001$) у 2,2 рази, а рівень АсАТ зріс ($p < 0,001$) на 70,3 % відносно показників інтактних тварин та становив відповідно 2,4 ± 0,13 (95 % ДІ: 2,1–2,6) мкмоль/(мл×год) та 2,5 ± 0,10 (95 % ДІ: 2,3–2,6) мкмоль/(мл×год). Зазначене непропорційне зростання маркерів цитолізу в сироватці крові призвело до статистично вірогідного ($p < 0,05$) зниження значення коефіцієнту де Рітіса на 24,8 % відносно показників щурів групи інтакту (рис. 4.4.).

Таблиця 4.2.2

Вплив КЕП за лікувально-профілактичного режиму введення на активність амінотрансфераз у сироватці крові щурів на тлі D-галактозамінового гепатиту (M±m (95 % ДІ), n=28)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	ДГА	ДГА + КЕП	ДГА + Силібор
n	7	7	7	7
АлАт, мкмоль / (мл × год)	1,1±0,11 (95 % ДІ: 0,9–1,3)	2,4±0,13 (95 % ДІ: 2,1–2,6) $p_{1-2} < 0,001$	1,0±0,10 (95 % ДІ: 0,8–1,3) $p_{1-3} = 0,6$ $p_{2-3} < 0,001$	1,0±0,05 (95 % ДІ: 0,9–1,1) $p_{1-4} = 0,4$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,8$
АсАт, мкмоль / (мл × год)	1,4±0,08 (95 % ДІ: 1,3–1,6)	2,5±0,10 (95 % ДІ: 2,3–2,6) $p_{1-2} < 0,001$	1,3±0,11 (95 % ДІ: 1,1–1,6) $p_{1-3} = 0,5$ $p_{2-3} < 0,001$	1,5±0,06 (95 % ДІ: 1,4–1,6) $p_{1-4} = 0,6$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,2$

Примітки.

1. Індексами $_{1, 2, 3, 4}$ вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
2. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

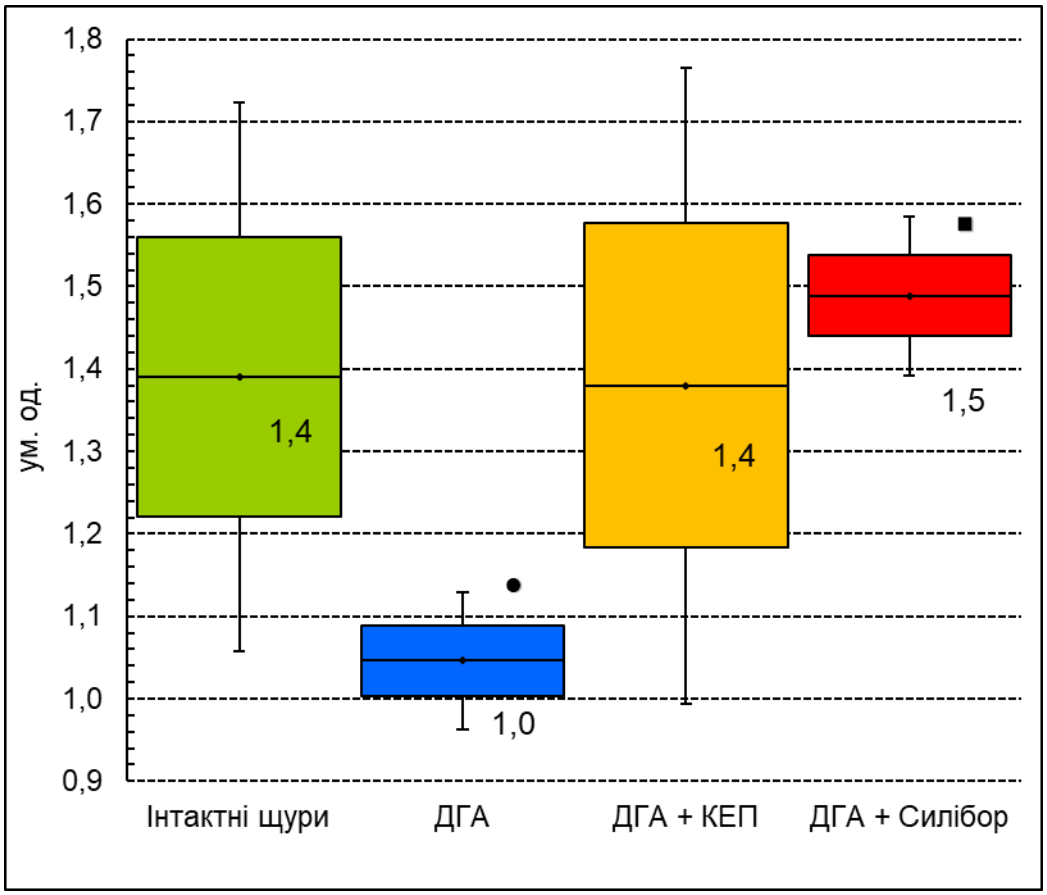


Рис. 4.4 **Вплив КЕП за лікувально-профілактичного режиму введення на значення коефіцієнт де Рітіса (АсАт / АлАт) в гомогенатах печінки на тлі D-галактозамінового гепатиту у щурів**

Примітки.

1. Розподіл величин ненормальний.
2. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю, вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана.
4. ♦ – середнє значення;
5. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних щурів;
6. ■ – $p < 0,05$ відносно показників щурів з D-галактозаміновим гепатитом.

З боку пігментного обміну встановлено зростання концентрації загального білірубіну в сироватці крові у 2,5 рази відносно рівня

аналогічного показника у інтактних тварин (табл. 4.2.3). При цьому доля некон'югованого білірубіну знизилась у 1,9 рази та становила 35,1 % від пулу загального білірубіну, в той час як у інтактних щурів доля непрямої фракції білірубіну становила 66,6 %.

Таблиця 4.2.3

Вплив КЕП за лікувально-профілактичного режиму введення на концентрацію білірубіну в сироватці крові щурів на тлі D-галактозамінового гепатиту (M±m (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], n=28)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	ДГА	ДГА + КЕП	ДГА + Силібор
n	7	7	7	7
Загальний білірубін, ммоль/л	15,0 [15,0; 17,5]	37,0 [36,0; 41,0] $p_{1-2} < 0,001$	18,0 [16,5; 19,5] $p_{1-3} = 0,1$ $p_{2-3} < 0,001$	20,0 [17,0; 21,5] $p_{1-4} = 0,2$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,15$
Прямий білірубін, ммоль/л	5,6±0,43 (95 % ДІ: 4,7–12,0)	24,7±1,27 (95 % ДІ: 22,2–27,2) $p_{1-2} < 0,001$	10,0±0,62 (95 % ДІ: 8,8–11,2) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	6,9±0,70 (95 % ДІ: 5,5–8,2) $p_{1-4} = 0,15$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$
Непрямий білірубін, ммоль/л	10,7±0,42 (95 % ДІ: 9,9–11,5)	13,7±0,52 (95 % ДІ: 12,7–14,7) $p_{1-2} < 0,001$	7,9±0,67 (95 % ДІ: 6,5–9,2) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	12,6±0,61 (95 % ДІ: 11,4–13,8) $p_{1-4} = 0,03$ $p_{2-4} = 0,18$ $p_{3-4} < 0,001$

Примітки.

1. Індексами $_{1, 2, 3, 4}$ вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
2. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

Зростання вмісту загального білірубіну переважно було обумовлено статистично вірогідним ($p < 0,001$) зростанням рівня прямого білірубіну

(див. табл. 4.2.3), показник якого збільшився у 4,4 рази порівняно із показниками інтактних щурів та становив 24,7 ± 1,27 (95 % ДІ: 22,2–27,2) ммоль/л.

Дослідження параметрів білкового обміну показала, що на тлі розвитку ДГА-індукованого гострого гепатиту у щурів відмічено статистично вірогідне ($p < 0,001$) зростання вмісту сечовини в сироватці крові у 2,9 рази відносно показників інтактних щурів, що вказує на зниження детоксикуючої функції печінки, зокрема – знешкодження токсичних продуктів дезамінування амінокислот (табл. 4.2.4).

Таблиця 4.2.4

Вплив КЕП за лікувально-профілактичного режиму введення на показники сечовини та креатиніну в сироватці крові щурів на тлі D-галактозамінового гепатиту (M±m (95 % ДІ), n=28)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	**Умови експерименту**			
	I група	**II група**	**III група**	**IV група**
	Інтактні щури	ДГА	ДГА + КЕП	ДГА + Силібор
n	7	7	7	7
Сечовина, ммоль/л	4,3±0,10 (95 % ДІ: 4,1–4,5)	12,6±0,22 (95 % ДІ: 12,1–13,0) $p_{1-2} < 0,001$	4,3±0,12 (95 % ДІ: 4,0–4,5) $p_{1-3} = 0,9$ $p_{2-3} < 0,001$	5,0±0,16 (95 % ДІ: 4,7–5,3) $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$
Креатинін, мкмоль/л	56,7±1,44 (95 % ДІ: 53,9–59,5)	75,7±1,60 (95 % ДІ: 72,6–78,8) $p_{1-2} < 0,001$	58,0±2,88 (95 % ДІ: 52,4–63,6) $p_{1-3} = 0,7$ $p_{2-3} < 0,001$	66,3±2,30 (95 % ДІ: 61,8–70,8) $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} = 0,04$

Примітки.

1. Індексами $_{1, 2, 3, 4}$ вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
2. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

Крім того, встановлено порушення білоксинтезуючої активності печінки на тлі експериментального аналогу вірусного гепатиту людини на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,01$) зниження вмісту загального білка на 18,7 % та зниження ($p < 0,001$) вмісту альбумінів на 41,5 % відносно показників інтактних тварин (табл. 4.2.5).

Таблиця 4.2.5

Вплив КЕП за лікувально-профілактичного режиму введення на показники білкового гомеостазу в сироватці крові щурів на тлі D-галактозамінового гепатиту (M±m (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], n=28)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	**Умови експерименту**			
	I група	**II група**	**III група**	**IV група**
	Інтактні щури	ДГА	ДГА + КЕП	ДГА + Силібор
n	7	7	7	7
Загальний білок, г/л	72,7±3,11 (95 % ДІ: 66,6–78,8)	59,1±1,84 (95 % ДІ: 55,5–62,8) $p_{1-2} < 0,01$	69,4±2,44 (95 % ДІ: 64,6–74,2) $p_{1-3} = 0,4$ $p_{2-3} < 0,01$	65,4±1,49 (95 % ДІ: 62,5–68,4) $p_{1-4} = 0,06$ $p_{2-4} = 0,02$ $p_{3-4} = 0,19$
Альбуміни, г/л	41,0 [40,0; 43,5]	24,0 [20,0; 27,0] $p_{1-2} < 0,001$	40,0 [39,0; 43,0] $p_{1-3} = 0,26$ $p_{2-3} < 0,001$	40,0 [39,5; 40,5] $p_{1-4} = 0,13$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,37$
Глобуліни, г/л	32,0 [30,5; 35,0]	30,0 [26,5; 34,0] $p_{1-2} = 0,17$	35,0 [32,0; 35,0] $p_{1-3} = 0,4$ $p_{2-3} = 0,24$	28,0 [25,5; 30,5] $p_{1-4} = 0,04$ $p_{2-4} = 0,33$ $p_{3-4} = 0,08$

Примітки.

1. Індексами $_{1, 2, 3, 4}$ вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
2. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

Встановлені порушення білкового обміну призвели до статистично вірогідного ($p < 0,001$) зниження альбумін-глобулінового співвідношення на 46,8 % відносно аналогічного показника у інтактних тварин (рис 4.5).

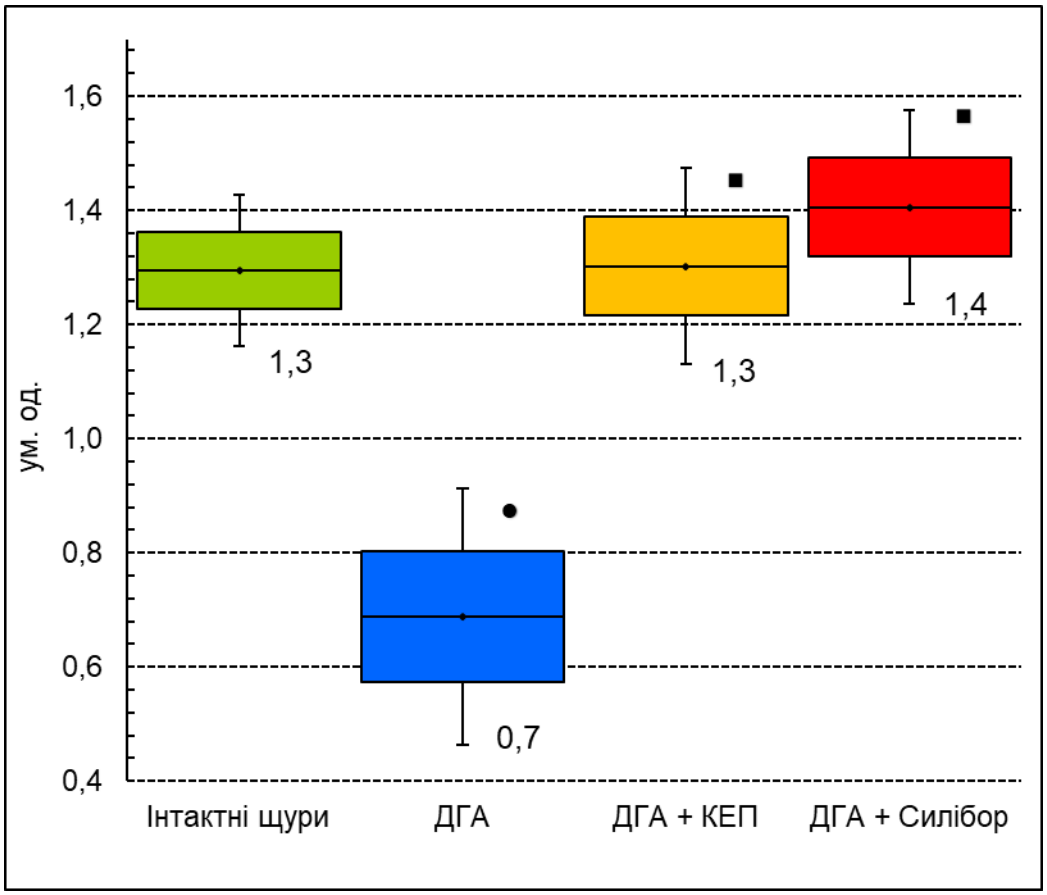


Рис. 4.5 **Вплив КЕП за лікувально-профілактичного режиму введення на значення співвідношення «альбуміни / глобуліни» в гомогенатах печінки на тлі D-галактозамінового гепатиту у щурів**

Примітки.

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних щурів;
5. ■ – $p < 0,05$ відносно показників щурів з D-галактозаміновим гепатитом.

4.3 Вивчення гепатозахисної дії КЕП на моделі парацетамолового гепатиту

Дослідження показало, що моделювання парацетамол-індукованого гепатиту у щурів супроводжувалось активацією процесів перекисного окислення ліпідів у тканинах печінки. На це вказувало статистично вірогідне зростання ($p < 0,001$) вмісту ТБК-РП у гомогенатах печінки на 71,3 % відносно показників інтактних щурів (табл. 4.3.1).

Таблиця 4.3.1

Вплив КЕП за лікувального режиму введення на біохімічні показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи в гомогенатах печінки на тлі парацетамолового гепатиту у щурів (M±m (95 % ДІ), n=28)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	Парацетамол	Парацетамол + КЕП	Парацетамол + АЦЦ
n	7	7	7	7
ТБК-РП, мкмоль/кг тканини	9,4±0,68 (95 % ДІ: 8,1–10,8)	16,1±1,03 (95 % ДІ: 14,1–18,2) $p_{1-2} < 0,001$	9,3±1,48 (95 % ДІ: 6,4–12,2) $p_{1-3} = 0,9$ $p_{2-3} < 0,01$	13,1±0,82 (95 % ДІ: 11,5–14,7) $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} = 0,04$ $p_{3-4} = 0,04$
Каталаза, мкат/кг тканини	3,4±0,23 (95 % ДІ: 3,0–3,9)	2,2±0,24 (95 % ДІ: 1,7–2,7) $p_{1-2} < 0,01$	2,6±0,21 (95 % ДІ: 2,2–3,1) $p_{1-3} = 0,03$ $p_{2-3} = 0,2$	3,5±0,29 (95 % ДІ: 2,9–4,1) $p_{1-4} = 0,9$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} = 0,03$

Примітки.

1. Індексами $_{1, 2, 3, 4}$ вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
2. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

Інтегральна оцінка стану прооксидантно-антиоксидантної системи у гомогенатах печінки показала, що на тлі парацетамол-індукованого гепатиту відмічається статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження значення АПІ на 62,2 % (рис. 4.6).

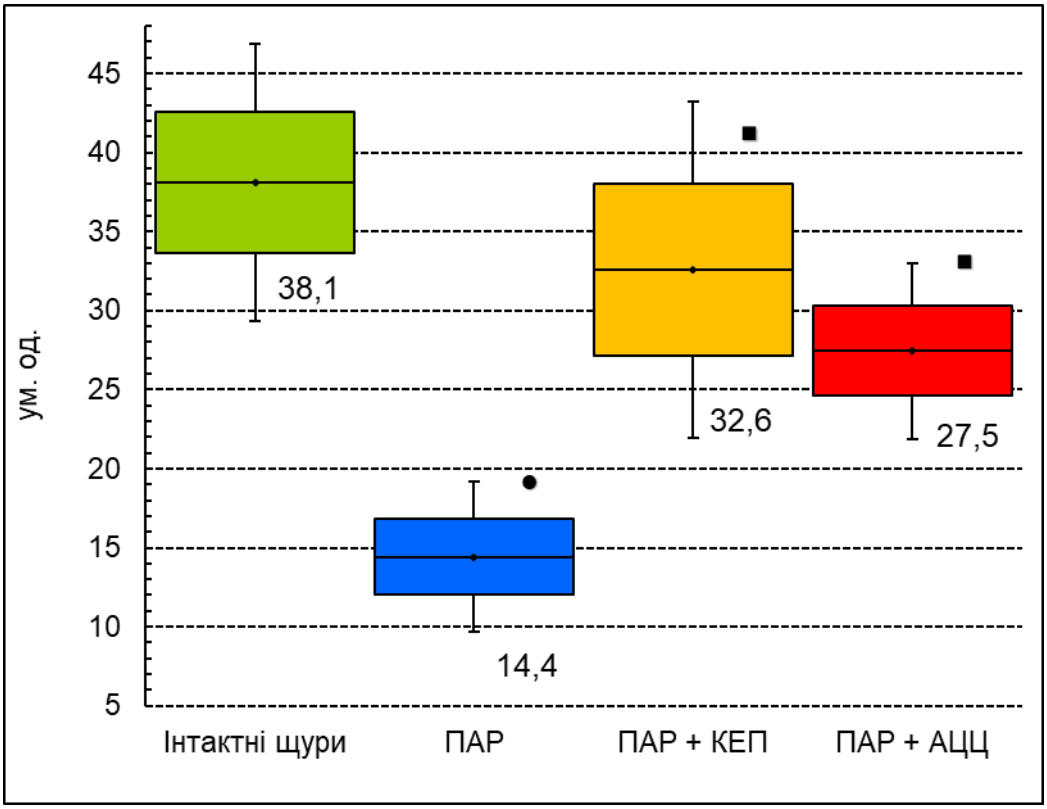


Рис. 4.6 **Вплив КЕП за лікувального режиму введення на значення антиоксидантно-прооксидантного індексу в гомогенатах печінки на тлі парацетамолового гепатиту у щурів**

Примітки.

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ПАР – парацетамол.
5. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних щурів;
6. ■ – $p < 0,05$ відносно показників щурів з парацетамоловим гепатитом.

На тлі введення АЦЦ рівень ТБК-РП знизився ($p = 0,04$) на 18,6 %. Введення КЕП призвело до нормалізіції рівня ТБК-РП у гомогенатах печінки. Добре відомо, що АЦЦ проявляє антиоксидантні властивості, що зумовлено зв'язуванням його сульфгідрильними групами хімічних радикалів і, таким чином, знешкодженням їх. Крім того, АЦЦ сприяє підвищенню синтезу глутатіону – важливого фактора хімічної детоксикації. Ця особливість АЦЦ дає змогу ефективно застосовувати останній при гострих отруєннях парацетамолом та іншими токсичними речовинами (альдегідами, фенолами та ін.) [157].

Оцінка активності АОС за рівнем каталази у гомогенатах печінки показала, що розвиток гострого парацетамолового гепатиту супроводжувався зниженням ($p < 0,01$) активності каталази на 35,3 % відносно показників інтактних щурів та становив відповідно $2,2 \pm 0,24$ мкат/кг тканини. На тлі введення КЕП зазначений показник зріс ($p = 0,03$) на 18,2 %, а на тлі введення АЦЦ – зріс ($p < 0,01$) на 59,1 % відносно показників щурів з парацетамол-індукованим гепатитом (див. табл. 4.3.1).

Застосування КЕП, як й АЦЦ, призвело до зростання ($p < 0,01$) АПІ у 2,3 та 1,9 рази відповідно і нівелювання статистично вірогідних відмінностей за цим показником з інтактими тваринами. Це вказує на здатність КЕП відновлювати баланс прооксидантно-антиоксидантної системи тканин печінки при медикаментозному її ушкодженні (див. рис. 4.6).

Оцінка активності амінотрансфераз у сироватці крові показала, що на тлі розвитку гострого парацетамол-індукованого гепатиту у щурів відмічалось статистично вірогідне ($p < 0,001$) зростання активності АлАт у 2,1 рази, а також зростання ($p < 0,001$) активності АсАт на 58,8 % відносно показників інтактних щурів (табл. 4.3.2). Диспропорційне зростання активності амінотрансфераз призвело до статистично вірогідного ($p = 0,02$) зниження коефіцієнту де Рітіса на 26,7 % відносно значень у інтактних тварин (рис. 4.7). Застосування АЦЦ призвело до рівномірного зниження активності АлАт та АсАт у сироватці крові щурів з парацетамол-індукованим

гепатитом відповідно на 28,0 % ($p < 0,001$) та 25,9 % ($p < 0,01$) відносно показників тварин без лікування, проте при цьому зберігався дисбаланс в активності амінотрансфераз, спричинений ураженням печінки, на що вказував статистично вірогідно ($p = 0,03$) нижчий на 26,7 % коефіцієнт де Рітіса, який дорівнював значенню у нелікованих тварин та становив $1,1 \pm 0,09$ ум.од. (див. табл. 4.3.2). На тлі застосування КЕП відмічено статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження активності АлАт та АсАт відповідно на 44,0 % та 29,6 % відносно показників тварин контрольної групи.

Таблиця 4.3.2

Вплив КЕП за лікувального режиму введення на активність амінотрансфераз у сироватці крові щурів на тлі парацетамолового гепатиту (M±m (95 % ДІ), n=28)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	**Умови експерименту**			
	I група	**II група**	**III група**	**IV група**
	Інтактні щури	Парацетамол	Парацетамол + КЕП	Парацетамол + АЦЦ
n	7	7	7	7
АлАт, мкмоль / (мл × год)	1,2±0,10 (95 % ДІ: 1,0–1,4)	2,5±0,10 (95 % ДІ: 2,3–2,7) $p_{1-2} < 0,001$	1,4±0,11 (95 % ДІ: 1,2–1,6) $p_{1-3} = 0,15$ $p_{2-3} < 0,001$	1,8±0,06 (95 % ДІ: 1,7–1,9) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$
АсАт, мкмоль / (мл × год)	1,7±0,11 (95 % ДІ: 1,5–1,9)	2,7±0,13 (95 % ДІ: 2,4–2,9) $p_{1-2} < 0,001$	1,9±0,10 (95 % ДІ: 1,7–2,1) $p_{1-3} = 0,24$ $p_{2-3} < 0,001$	2,0±0,19 (95 % ДІ: 1,6–2,3) $p_{1-4} = 0,29$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} = 0,79$

Примітки.

1. Індексами $_{1, 2, 3, 4}$ вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
2. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

Варто відзначити, що на тлі застосування КЕП, на відміну від АЦЦ, відмічено статистично вірогідне ($p = 0,01$) зростання на 27,3 % значення

коефіцієнту де Рітіса, що вказує на відновлення метаболічної рівноваги у печінці, адже відомо, що АлАт відображає рівень анаболізму, а АсАт – рівень катаболізму (див. рис. 4.7).

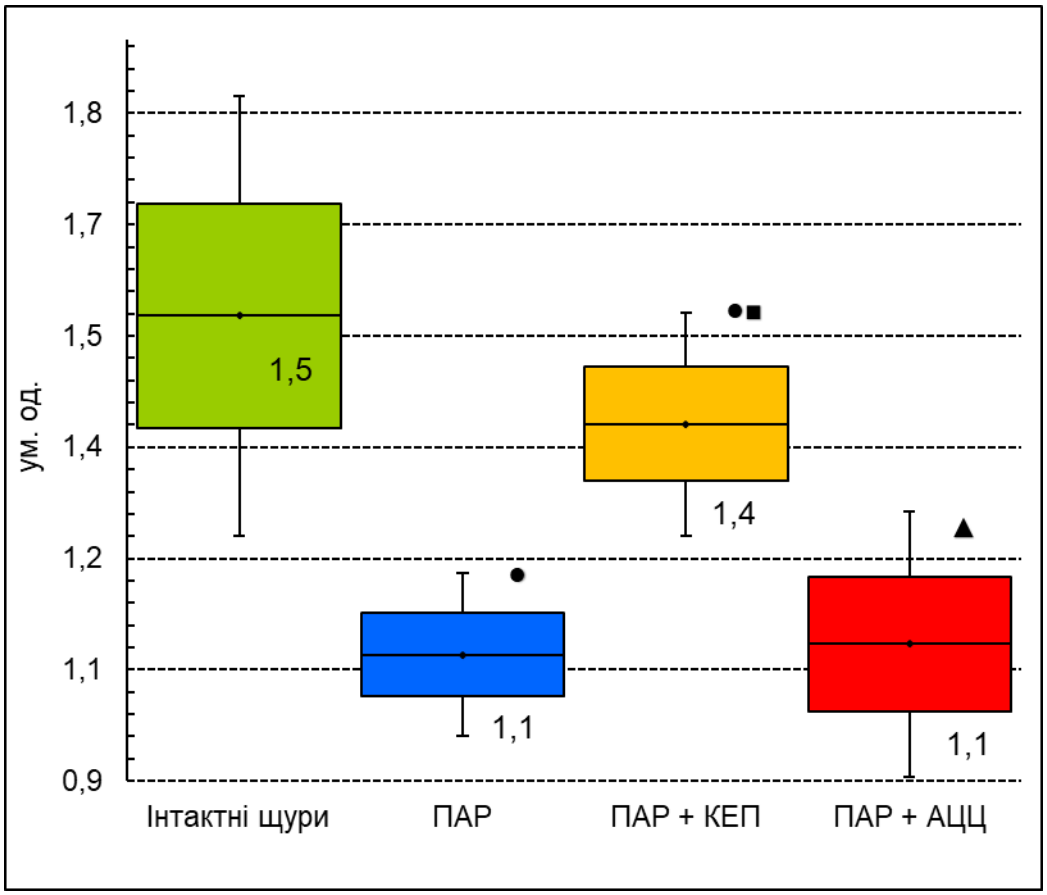


Рис. 4.7 **Вплив КЕП за лікувального режиму введення на значення коефіцієнт де Рітіса (АсАт / АлАт) в гомогенатах печінки щурів на тлі парацетамолового гепатиту**

Примітки.

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ПАР – парацетамол.
5. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних щурів;
6. ■ – $p < 0,05$ відносно показників щурів з парацетамоловим гепатитом;
7. ▲– $p < 0,05$ відносно показників щурів з парацетамоловим гепатитом, яким вводили КЕП.

Дослідження показників пігментного обміну показали, що на тлі розвитку парацетамол-індукованого гепатиту у щурів відмічено статистично вірогідне ($p < 0,001$) зростання концентрації загального білірубіну у 4,2 рази відносно показників інтактних щурів (табл. 4.3.3).

Таблиця 4.3.3

Вплив КЕП за лікувального режиму введення на концентрацію білірубіну в сироватці крові щурів на тлі парацетамолового гепатиту (M±m (95 % ДІ), n=28)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	Парацетамол	Парацетамол + КЕП	Парацетамол + АЦЦ
n	7	7	7	7
Загальний білірубін, ммоль/л	14,4±0,84 (95 % ДІ: 12,8–16,1)	61,1±2,20 (95 % ДІ: 56,8–65,5) $p_{1-2} < 0,001$	50,1±0,80 (95 % ДІ: 48,6–51,7) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	27,7±1,21 (95 % ДІ: 25,3–30,1) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Прямий білірубін, ммоль/л	5,3±0,36 (95 % ДІ: 4,6–12,0)	14,1±0,63 (95 % ДІ: 12,9–15,4) $p_{1-2} < 0,001$	6,7±0,42 (95 % ДІ: 5,9–7,5) $p_{1-3} = 0,02$ $p_{2-3} < 0,001$	6,3±0,42 (95 % ДІ: 5,5–7,1) $p_{1-4} = 0,10$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,48$
Непрямий білірубін, ммоль/л	9,1±0,70 (95 % ДІ: 7,8–10,5)	47,0±1,80 (95 % ДІ: 43,5–50,5) $p_{1-2} < 0,001$	43,4±0,95 (95 % ДІ: 41,6–45,3) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,11$	21,4±1,00 (95 % ДІ: 19,5–23,4) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$

Примітки.

1. Індексами $_{1, 2, 3, 4}$ вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
2. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

Встановлене зростання відбувалось переважно за рахунок непрямого білірубіну, який зріс ($p < 0,001$) у 5,2 рази, в той час як прямий білірубін зріс ($p < 0,001$) лише у 2,7 рази відносно показників інтактних щурів. Зростання рівня загального білірубіну за рахунок фракції непрямого білірубіну вказує на розлади функціональної спроможності мембранозв'язаних транспортних систем, пов'язаних із захопленням непрямого білірубіну [203].

За здатністю знижувати вміст прямого білірубіну в сироватці крові щурів з парацетамоловим гепатитом досліджувані засоби були співставні – рівень прямого білірубіну статистично вірогідно ($p < 0,001$) знизився на 52,5 % на тлі введення КЕП та статистично вірогідно ($p < 0,001$) знизився на 55,3 % на тлі застосування АЦЦ (див. табл. 4.3.3). Концентрація загального білірубіну зменшувалась на 54,7 % в тварин групи, яким вводили АЦЦ та на 18,0 % у щурів, яким вводили КЕП відносно тварин контрольної групи.

Висновки до розділу 4

1. Оцінка впливу п'ятиденного профілактичного введення КЕП показала здатність кріоекстракту до відновлення функціональної активності пошкодженої печінки, що проявлялось у зменшені вираженості цитолітичного та холестатичного синдрому на тлі ТХМ індукованого гепатиту. Так встановлено, що рівень АлАТ та АсАт ($p < 0,001$) у сироватці крові щурів з ТХМ-індукованим гепатитом після введення КЕП статистично вірогідно ($p < 0,001$) знизився на 56,0 % та 48,6 % відповідно, рівень γ-ГТП знизився на 37,8 %. Введення КЕП призводило до зниження рівня загального білірубіну ($p < 0,001$) на 33,9 % за рахунок зниження рівнів прямого та непрямого білірубіну ($p < 0,001$) на 10,6 % та 65,1 % відповідно в сироватці крові відносно показників тварин з експериментальним токсичним гепатитом.

2. На моделі гострого ДГА-індукованого гепатиту показано, що лікувально-профілактичне введення КЕП нормалізувало метаболічні процеси у печінці та відновлювало її функціональний стан за рахунок антиоксидантного та мембраностабілізучого ефектів, які ослаблювали обумовлений введенням ДГА цитолітичний синдром, та відновлювали білоксинтезуючу функцію печінки та пігментний обмін. Так, у гомогенатах печінки рівень ТБК-РП знизився ($p < 0,001$) на 43,8 %. Встановлено, що в сироватці крові рівень АлАт знизився ($p < 0,001$) у 2,4 рази, а рівень АсАт – знизився ($p < 0,001$) на 45,3 %, рівень загального білка зріс ($p < 0,01$) на 17,4 %, а також знизився ($p < 0,001$) на 53,5 % рівень загального білірубіну відносно показників тварин без лікування.
3. На моделі гострого парацетамолового гепатиту доведено, що КЕП за лікувального режиму введення показував виразну гепатопротективну активність, що проявлялось відновленням балансу прооксидантно-антиоксидантної системи та підтверджувалось зростанням значення АПІ у гомогенатах печінки ($p < 0,01$) у 2,3 рази, а також зниженні деструктивно-запальних процесів в органі, що відбивалось на зниженні активності АлАт та АсАт ($p < 0,001$) на 44,0 % і 29,6 % відповідно та регресії холестазу з відповідним зниженням рівня прямого білірубіну ($p < 0,001$) на 52,5 % у сироватці крові відносно показників тварин контрольної групи.

Основні положення цього розділу викладено у 10 публікаціях автора [22, 24, 28, 33, 45, 46, 47, 48, 50, 51].

РОЗДІЛ 5
ПОПЕРЕДЖЕННЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОЇ ДІЇ КОМБІНАЦІЇ ПРОТИВИРАЗКОВИХ ЗАСОБІВ ЗА ДОПОМОГОЮ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО ЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ

Встановлена гепатозахисна дія КЕП на моделях гострих уражень печінки у щурів слугувала підґрунтям дослідження ефективності профілактичного застосування зазначеного кріоекстракту на тлі хронічного ЕТХМ та його поєднання з ураженнями печінки противиразковими засобами – езомепразолом, кларитроміцином та метронідазолом за їх комбінованого застосування.

5.1 Вплив КЕП на гепатотропні ефекти комбінованого застосування езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки

В проведених дослідженнях розвиток експериментального хронічного ЕТХМ супроводжувався активацією процесів ПОЛ, на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,001$) підвищення вмісту ТБК-РП у 3 рази відносно показників інтактних щурів, при цьому не спостерігали статистично вірогідних змін активності каталази (табл. 5.1.1). Відповідно, порушувався прооксидантно-антиоксидантний баланс − АПІ статистично вірогідного ($p < 0,001$) знижувався на 80,1 % відносно показників інтактних щурів (рис. 5.1). Семиденне комбіноване нарізне введення езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу щурам зі змодельованим ЕТХМ не викликало статистично значущого підвищення вмісту ТБК-РП в гомогенатах печінки (див. табл. 5.2.1), проте викликало значне пригнічення системи АОЗ на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження активності

каталази на 38,4 % та зниження АПІ на 27,7 % ($p < 0,001$) відносно показників щурів з ЕТХМ (див. рис. 5.1).

На тлі комбінованого введення досліджуваного кріоекстракту та протокольних противиразкових препаратів відмічалася гармонізація стану ПОЛ-АОЗ. Так вміст ТБК-РП статистично вірогідно ($p < 0,001$) знижувався на 62,6 % відносно показників щурів, яким вводили тільки Е/К/М (див. табл. 2). В той же час відмічалось зростання активності каталази в гомогенатах печінки до 2,2 ± 0,07 мкат/кг тканини, що співставлялось з показниками інтактних щурів (2,3 ± 0,09 мкат/кг тканини).

Таблиця 5.1.1

Вплив КЕП та Е/К/М на біохімічні показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи в гомогенатах печінки на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки у щурів (M±m (95 % ДІ), n=28)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	ЕТХМ	ЕТХМ + Е/К/М	ЕТХМ + КЕП + Е/К/М
n	7	7	7	7
ТБК-РП, мкмоль/кг тканини	6,0±0,44 (95 % ДІ: 5,1–6,9)	23,3±0,75 (95 % ДІ: 21,8–24,7) $p_{1-2} < 0,001$	24,7±1,13 (95 % ДІ: 22,5–26,9) $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,3$	10,1±0,51 (95 % ДІ: 9,1–11,1) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Каталаза, мкат/кг тканини	2,3±0,09 (95 % ДІ: 2,1–2,4)	2,1±0,09 (95 % ДІ: 1,9–2,2) $p_{1-2} < 0,11$	1,4±0,08 (95 % ДІ: 1,2–1,6) $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	2,2±0,07 (95 % ДІ: 2,0–2,3) $p_{1-4} = 0,19$ $p_{2-4} = 0,14$ $p_{3-4} < 0,001$

Примітки.

1. Індексами $_{1, 2, 3, 4}$ вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
2. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

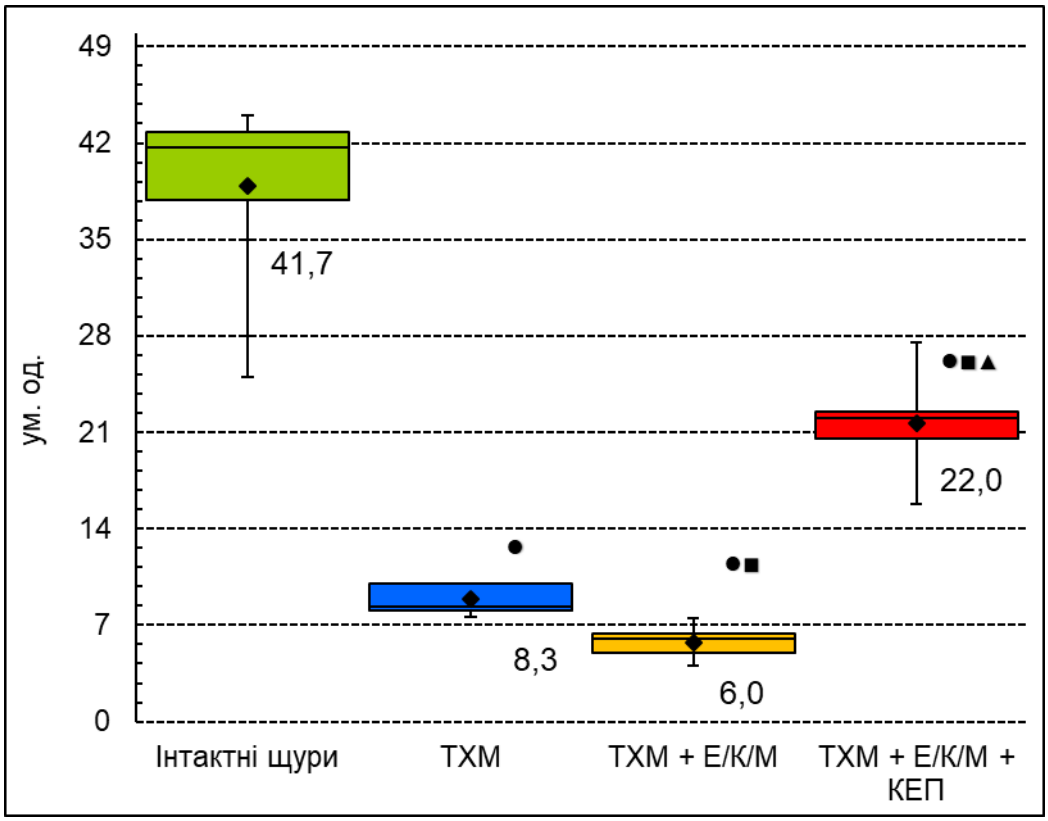


Рис. 5.1 **Вплив КЕП та Е/К/М на значення антиоксидантно-прооксидантного індексу в гомогенатах печінки на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки у щурів**

Примітки.

1. Розподіл величин ненормальний.
2. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю, вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана.
4. ♦ – середнє значення;
5. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних щурів;
6. ■ – $p < 0,05$ відносно показників щурів з хронічним етанол-тетрахлорметановим ураженням печінки;
7. ▲ – $p < 0,05$ відносно показників щурів хронічним етанол-тетрахлорметановим ураженням печінки, яким вводили Е/К/М.

Варто відзначити, що інтегрований показник оцінки стану ПОЛ-АОЗ – АПІ, хоча й перевищував показник щурів з ЕТХМ у 2,7 рази ($p < 0,001$), проте залишався в 1,9 рази нижче ($p < 0,001$) за показники інтактних щурів (див. рис. 5.1). Отримані данні вказують на здатність КЕП ослаблювати дисбаланс в системі ПОЛ-АОЗ на тлі ЕТХМ ураження печінки та нівелювати гепатотоксичну дію комбінованого застосування Е/К/М.

Дослідження активності амінотрансфераз у сироватці крові щурів показало, що на тлі розвитку ЕТХМ відмічено статистично вірогідне ($p < 0,01$) зростання активності АлАт та АсАт відповідно у 2,5 та у 3,5 рази відносно показників інтактних тварин (табл. 5.1.2).

Таблиця 5.1.2

Вплив КЕП та Е/К/М на активність амінотрансфераз у сироватці крові щурів на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки (M±m (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], n=28)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	**Умови експерименту**			
	I група	**II група**	**III група**	**IV група**
	Інтактні щури	ЕТХМ	ЕТХМ + Е/К/М	ЕТХМ + КЕП + Е/К/М
n	7	7	7	7
АлАт, мкмоль / (мл × год)	1,2±0,13 (95 % ДІ: 0,9–1,5)	3,0±0,23 (95 % ДІ: 2,6–3,5) $p_{1-2} < 0,001$	3,3±0,21 (95 % ДІ: 2,9–3,7) $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,37$	2,1±0,22 (95 % ДІ: 1,7–2,5) $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,01$
АсАт, мкмоль / (мл × год)	1,7 [1,2; 1,9]	5,9 [3,9; 6,9] $p_{1-2} < 0,01$	6,1 [4,1; 6,6] $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,42$	3,0 [3,0; 3,2] $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} = 0,06$ $p_{3-4} < 0,01$

Примітки.

1. Індексами $_{1, 2, 3, 4}$ вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
2. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

Вказані зміни з боку активності амінотрансфераз на тлі розвитку ЕТХМ мало тенденцію до зростання коефіцієнту де Рітіса відносно показників інтактних тварин (рис. 5.2).

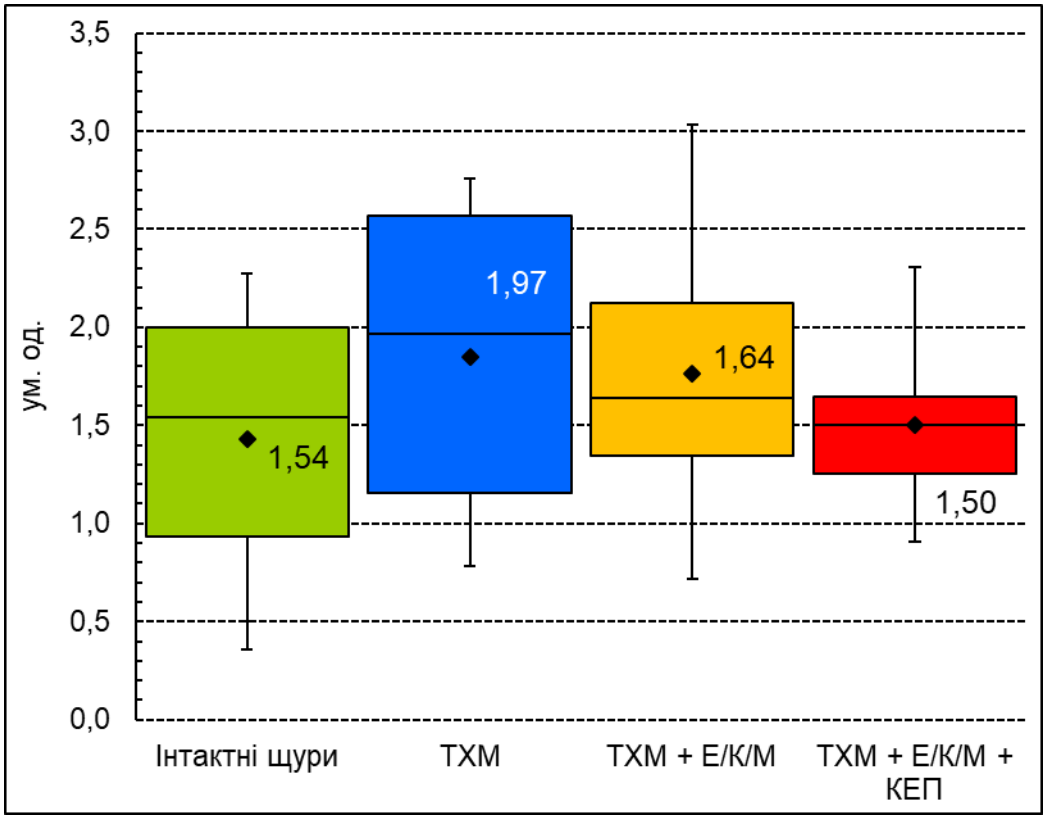


Рис. 5.2 **Вплив КЕП та Е/К/М на значення коефіцієнт де Рітіса (АсАт / АлАт) в сироватці крові на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки у щурів**

Примітки.

1. Розподіл величин ненормальний.
2. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю, вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана.
4. ♦ – середнє значення.

Введення КЕП призвело до статистично вірогідного ($p < 0,05$) зниження активності АлАт та АсАт на 30,0 % та 49,2 % відносно показників

тварин з ЕТХМ (див. табл. 5.1.2). У тварин з ЕТХМ, яким вводили Е/К/М та КЕП рівень АлАт був нижче на 36,4 % ($p < 0,01$), а рівень АсАт був нижчим на 50,8 % ($p < 0,01$) відносно показників тварин з ЕТХМ, яким вводили тільки Е/К/М (див. табл. 5.1.2)

На тлі розвитку ЕТХМ було відмічено статистично вірогідне ($p < 0,001$) зростання рівня білірубіну у 3,4 рази відносно показників інтактних тварин (табл. 5.1.3). Вказане зростання концентрації загального білірубіну відбувалось переважно за рахунок пулу прямого білірубіну, вміст якого статистично вірогідно ($p < 0,001$) зріс у 6,4 рази на тлі розвитку ЕТХМ порівняно з показниками інтактних щурів. Вміст непрямого білірубіну на тлі ЕТХМ зріс ($p = 0,03$) лише на 67,8 % відносно показників ітнактних тварин.

На тлі введення Е/К/М відмічено ще більше зростання концентрації загального білірубіну в сироватці крові щурів з ЕТХМ на 27,7 %, відносно показників тварин з ураженням печінки, яким не вводили вказані противиразкові засоби (див. табл. 5.1.3). Особливо помітно введення Е/К/М відбивалося на вмісті непрямого білірубіну, який в 1,7 та 3 рази перевищував цей показник в групі 2 (ЕТХМ) і групі інтактних тварин відповідно.

Введення КЕП призвело до ослаблення гіпербілірубінемії, на що вказувало статистично вірогідне зниження ($p < 0,01$) концентрації загального білірубіну на 41,7 % відносно показників тварин з ЕТХМ, яким вводили Е/К/М та на 25,5 % ($p < 0,001$) відносно показників тварин з ЕТХМ.

Оцінка змін з боку фракцій білірубіну показала, що введення КЕП призвело до зниження концентрації прямого білірубіну на 20,6 % відносно показників тварин з ЕТХМ та становила відповідно $27,3 \pm 1,71$ ммоль/л. Рівень непрямого білірубіну в свою чергу на тлі введення КЕП знизився ($p < 0,001$) на 35,8 % відносно показників щурів з ЕТХМ та на 64,1 % відносно показників з ЕТХМ, яким вводили Е/К/М (див. табл. 5.1.3).

Таблиця 5.1.3

Вплив КЕП та Е/К/М на концентрацію білірубіну в сироватці крові щурів на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки (M±m (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], n=28)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	ЕТХМ	ЕТХМ + Е/К/М	ЕТХМ + КЕП + Е/К/М
n	7	7	7	7
Загальний білірубін, ммоль/л	14,0 [13,5; 15,5]	47,0 [43,5; 57,5] $p_{1-2} < 0,001$	60,0 [53,0; 61,0] $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,07$	35,0 [34,0; 38,0] $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,01$ $p_{3-4} < 0,01$
Прямий білірубін, ммоль/л	5,4±0,90 (95 % ДІ: 3,7–12,0)	34,4±2,72 (95 % ДІ: 29,1–39,8) $p_{1-2} < 0,001$	30,6±1,21 (95 % ДІ: 28,2–32,9) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,22$	27,3±1,71 (95 % ДІ: 23,9–30,6) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} = 0,14$
Непрямий білірубін, ммоль/л	9,0±0,31 (95 % ДІ: 8,4–9,6)	15,1±2,51 (95 % ДІ: 10,2–20,1) $p_{1-2} = 0,03$	27,0±1,93 (95 % ДІ: 23,2–30,8) $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$	9,7±0,57 (95 % ДІ: 8,6–10,8) $p_{1-4} = 0,30$ $p_{2-4} = 0,05$ $p_{3-4} < 0,001$

Примітки.

1. Індексами $_{1, 2, 3, 4}$ вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;
2. p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

5.2 Статеві відмінності та вплив гонадектомії на гепатопротекторну дію КЕП

За результатами досліджень впливу вмісту статевих гормонів на гепатотропні ефекти Е/К/М встановлено, що найвища активація процесів

ПОЛ у хибнооперованих щурів без зміни гормонального статусу відмічалась у самиць, на що вказував на 44,8 % вищий ($p = 0,01$) рівень ТБК-РП відносно показників самців (табл. 5.2.1). Це вказує на більшу активацію процесів ПОЛ в печінці хибнооперованих самиць без зміни гормонального статусу на тлі ЕТХМ та введення Е/К/М, що узгоджується із даними літератури про більшу схильність жінок до розвитку медикаментозного ураження печінки [204, 205].

Комбіноване застосування Е/К/М та КЕП на тлі ЕТХМ як у самців, так і у самиць, приводило до статистично вірогідного ($p < 0,001$) зниження вмісту ТБК-РП в гомогенатах печінки відповідно у 2,2 та 2,7 рази відносно щурів з ЕТХМ, яким вводили тільки Е/К/М (див. табл. 5.2.1). Ці дані вказують на здатність КЕП ослаблювати гепатотоксичну дію Е/К/М на тлі ЕТХМ у щурів без змін гормонального рівня як самців так і самиць.

Найнижчий вміст ТБК-РП у гомогенатах печінки самиць щурів з ЕТХМ відмічався ($p < 0,01$ відносно самиць без зміни гормонального статусу) на тлі надлишкової гормонотерапії естрадіолу гемігідратом ($20,6 \pm 1,17$ мкмоль/кг тканини). Це може вказувати на захисну роль жіночих статевих гормонів при розвитку окисного стресу в тканинах печінки за ЕТХМ та введення Е/К/М та узгоджується із ефективність досліджуваного кроіекстракту, адже до його складу входить ціла низка біологічно активних речовин із гормоноподібною дією.

Найбільша ж активація процесів ПОЛ відмічена у самиць, яким вводили CCl_4 та Е/К/М після оваріектомії, у яких вміст ТБК-РП становив $36,1 \pm 2,79$ мкмоль/кг тканини. Комбіноване застосування Е/К/М та КЕП на тлі ЕТХМ нівелювало активацію процесів ПОЛ, на що вказувало статистично вірогідно ($p < 0,001$) нижчий вміст ТБК-РП в гомогенатах печінки у 2,7 рази. За здатністю нівелювати ЕТХМ та Е/К/М-індуковану активацію ПОЛ КЕП проявляв співставну ефективність як у самиць без зміни гормонального статусу, так і у кастрованих самиць (див. табл. 5.2.1).

Таблиця 5.2.1

Вплив КЕП та Е/К/М на вміст ТБК-РП в гомогенатах печінки на тлі хронічного етанол- тетрахлорметан-індукованого ураження печінки у самців і самиць щурів, мкмоль/кг тканини (M±m (95 % ДІ), n=112)

Досліджуваний показник, одиниці вимір.	№ групи	Самці				Самиці			
		♂ I група		♂ II група		♀ III група		♀ IV група	
		ЕТХМ + Е/К/М		ЕТХМ + КЕП + Е/К/М		ЕТХМ + Е/К/М		ЕТХМ + КЕП + Е/К/М	
n		7		7		7		7	
Без зміни гормонального статусу	а	22,0±2,20 (95 % ДІ: 17,7–26,3)		10,1±1,62 (95 % ДІ: 7,0–13,3)	$p_{1-2} < 0,001$	31,9±2,60 (95 % ДІ: 26,8–37,0)	$p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	11,7±2,41 (95 % ДІ: 7,0–16,4)	$p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} = 0,60$ $p_{3-4} < 0,001$
Гормонотерапія	б	25,9±2,96 (95 % ДІ: 20,0–31,7)		13,3±1,90 (95 % ДІ: 9,6–17,0)		20,6±1,17 (95 % ДІ: 18,3–22,9)		10,3±1,02 (95 % ДІ: 8,3–12,3)	
		$p_{а-б} = 0,32$		$p_{а-б} = 0,23$	$p_{1-2} < 0,01$	$p_{а-б} < 0,01$	$p_{1-3} = 0,12$ $p_{2-3} < 0,001$	$p_{а-б} = 0,59$	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,19$ $p_{3-4} < 0,001$
Гонадектомія з змісною гормонотерапією	в	20,3±2,21 (95 % ДІ: 16,0–24,6)		9,7±1,19 (95 % ДІ: 7,4–12,0)		33,9±1,28 (95 % ДІ: 31,3–36,4)		12,9±1,12 (95 % ДІ: 10,7–15,1)	
		$p_{а-в} = 0,59$ $p_{б-в} = 0,16$		$p_{а-в} = 0,14$ $p_{б-в} = 0,14$	$p_{1-2} < 0,01$	$p_{а-в} = 0,50$ $p_{б-в} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	$p_{а-в} = 0,67$ $p_{б-в} = 0,12$	$p_{1-4} = 0,01$ $p_{2-4} = 0,08$ $p_{3-4} < 0,001$
Гонадектомія	г	17,0±1,72 (95 % ДІ: 13,6–20,4)		7,3±0,84 (95 % ДІ: 5,6–8,9)		36,1±2,79 (95 % ДІ: 30,7–41,6)		13,3±2,29 (95 % ДІ: 8,8–17,8)	
		$p_{а-г} = 0,10$ $p_{б-г} = 0,02$ $p_{в-г} = 0,26$		$p_{а-г} = 0,14$ $p_{б-г} = 0,01$ $p_{в-г} = 0,12$	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{а-г} = 0,28$ $p_{б-г} < 0,001$ $p_{в-г} = 0,47$	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	$p_{а-г} = 0,64$ $p_{б-г} = 0,25$ $p_{в-г} = 0,87$	$p_{1-4} = 0,22$ $p_{2-4} = 0,03$ $p_{3-4} < 0,001$

Примітки. Індексами $_{1,2,3,4}$ вказано номер групи залежно від досліджуваних препаратів, між показниками яких проведено порівняння; Індексами $_{а,б,в,г}$ вказано номер групи залежно від гормонального статусу, між показниками яких проведено порівняння; p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

Оцінка стану ПОЛ у гомогенатах печінки щурів-самців на тлі ЕТХМ та введення Е/К/М показала, що найбільший вміст ТБК-РП відмічено у щурів на тлі надлишкового введення тестостерону пропіонату (25,9 ± 2,96 мкмоль/кг тканини), а найнижчий – у кастрованих щурів-самців, що вказує на прооксидантну роль чоловічих статевих гормонів за вказаної модельної патології. Дослідження показало, що у щурів-самців КЕП меншою мірою проявляв здатність модулювати активацію ПОЛ в тканинах печінки на тлі ЕТХМ та введення Е/К/М, а найвиразніша його антиоксидантна активність відмічена у щурів-самців після тестектомії – рівень ТБК-РП був нижчим на 57,1 % ($p < 0,001$) відносно показників щурів-самців з ЕТХМ (див. табл. 5.2.1).

Оцінка активності каталази у тканинах печінки на тлі ЕТХМ та введення Е/К/М показала, що у щурів-самців, яким вводили тестостерону пропіонат – активність зазначений показника статистично вірогідно ($p < 0,01$) на 20,0 % була нижчою за показники щурів без зміни гормонального статусу та становила відповідно 1,2 ± 0,07 мкат/кг тканини (табл. 5.2.2). Разом з тим встановлено, що у щурів-самців з ЕТХМ після тестектомії відзначався найвищий рівень активності каталази (1,9 ± 0,09 мкат/кг тканини), що статистично вірогідно ($p < 0,01$) на 26,7 % перевищувало показники тварин без зміни гормонального статусу (1,5 ± 0,06 мкат/кг тканини). Вказані зміни вказують на здатність надлишку чоловічих статевих гормонів пригнічувати АОС.

Введення КЕП щурам-самцям з ЕТХМ, яким вводили Е/К/М призвело до підвищення активності каталази від 11,8 % ($p = 0,09$) у кастрованих тварин до 53,4 % ($p < 0,001$) у щурів-самців без зміни гормонального статусу (див. табл. 5.2.2). Варто зазначити, що у щурів-самців з ЕТХМ, яким вводили КЕП після тестектомі відмічено найвищий рівень активності каталази, який статистично вірогідно ($p < 0,001$) на 31,6 % перевищував аналогічні показники тварин, яким не вводили КЕП та на 8,6 % ($p = 0,14$) перевищував показники тварин без змін гормонального статусу.

Таблиця 5.2.2

Вплив КЕП та Е/К/М на активність каталази в гомогенатах печінки на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки у самців і самиць щурів, мкат/кг тканини (M±m (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], n=112)

Досліджуваний показник, одиниці вимір.	**№ групи**	**Самці**		**Самиці**	
		I група	**II група**	**III група**	**IV група**
		ЕТХМ + Е/К/М	ЕТХМ + КЕП + Е/К/М	ЕТХМ + Е/К/М	ЕТХМ + КЕП + Е/К/М
n		7	7	7	7
Без зміни гормонального статусу	а	1,5±0,06 (95 % ДІ:1,4 –1,5)	2,3±0,13 (95 % ДІ: 2,0–2,5)	1,2±0,10 (95 % ДІ: 1,0–1,4)	2,1±0,08 (95 % ДІ: 2,0–2,2)
			$p_{1-2} < 0,001$	$p_{1-3} = 0,02$ $p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,3$ $p_{3-4} < 0,001$
Гормонотерапія	б	1,2±0,07 (95 % ДІ: 1,0–1,3)	1,8±0,12 (95 % ДІ: 1,6–2,1)	1,5±0,11 (95 % ДІ: 1,2–1,7)	2,3±0,13 (95 % ДІ: 2,0–2,5)
		$p_{а-б} < 0,01$	$p_{а-б} = 0,03$ $p_{1-2} < 0,001$	$p_{а-б} = 0,07$ $p_{1-3} = 0,06$ $p_{2-3} = 0,06$	$p_{а-б} = 0,24$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,03$ $p_{3-4} < 0,001$
Гонадектомія з змісною гормонотерапією	в	1,7±0,08 (95 % ДІ: 1,5–1,8)	1,9±0,07 (95 % ДІ: 1,7–2,0)	0,9±0,07 (95 % ДІ: 0,7–1,0)	2,0±0,07 (95 % ДІ: 1,9–2,2)
		$p_{а-в} = 0,07$ $p_{б-в} < 0,001$	$p_{а-в} = 0,03$ $p_{б-в} = 0,70$ $p_{1-2} = 0,09$	$p_{а-в} = 0,04$ $p_{б-в} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	$p_{а-в} = 0,51$ $p_{б-в} = 0,13$ $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} = 0,2$ $p_{3-4} < 0,001$
Гонадектомія	г	1,9±0,09 (95 % ДІ: 1,7–2,0)	2,5±0,11 (95 % ДІ: 2,3–2,7)	0,7±0,05 (95 % ДІ: 0,6–0,8)	1,8±0,07 (95 % ДІ: 1,6–1,9)
		$p_{а-г} < 0,01$ $p_{б-г} < 0,001$ $p_{в-г} = 0,14$	$p_{а-г} = 0,14$ $p_{б-г} < 0,01$ $p_{в-г} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$	$p_{а-г} < 0,01$ $p_{б-г} < 0,001$ $p_{в-г} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	$p_{а-г} < 0,01$ $p_{б-г} < 0,01$ $p_{в-г} = 0,03$ $p_{1-4} = 0,38$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$

Примітки. Індексами $_{1,2,3,4}$ вказано номер групи залежно від досліджуваних препаратів, між показниками яких проведено порівняння; Індексами $_{а,б,в,г}$ вказано номер групи залежно від гормонального статусу, між показниками яких проведено порівняння; p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

Аналіз активності каталази у гомогенатах печінки самиць щурів з ЕТХМ яким вводили Е/К/М показав, що найнижча активність досліджуваного показника відмічалась у самиць після оваріектомії – активність каталази статистично вірогідно ($p < 0,01$) на 41,6 % були нижчою відносно показників самиць без зміни гормонального статусу (див. табл. 5.2.2). Найвища активність каталази встановлена у самиць щурів з ЕТХМ яким вводили Е/К/М та проводили надлишкову гормонотерапію естрадіолу пропіонатом – активність каталази становила $1,5 \pm 0,11$ мкат/кг тканини, що на 25,0 % перевищувало ($p = 0,07$) аналогічних показник у самиць без зміни гормонального статусу.

Встановлені антиоксидантні властивості жіночих статевих гормонів лежать в основі їх здатності стимулювати регенерацію печінки [206, 207]. Добре відомо, що печінка володіє унікальною здатністю до регенерації, яка полягає у відновленні архітектури та маси органу за відносно короткий проміжок часу, навіть коли велика частина органу зруйнована [206, 208].

Застосування КЕП у самиць щурів з ЕТХМ яким вводили Е/К/М призвело до більш виразного ніж у самців підвищення активності каталази у гомогенатах печінки. Встановлено, активність каталази на тлі введення КЕП найменше зросла у самиць яким проводили надлишкову гормонотерапію – досліджуваних показник статистично вірогідно ($p < 0,001$) зріс на 53,4 % відносно показників самиць, яким не вводили КЕП (див. табл. 5.2.2). У самиць без зміни гормонального статусу введення КЕП викликало зростання ($p < 0,001$) активності каталази на 75,0 %, а найвиразніше вказаних показник збільшився у самиць після оваріектомії – активність каталази статистично вірогідно ($p < 0,001$) зросла у 2,6 рази відносно показників самиць, яким КЕП не вводили.

Варто відзначити, що встановлене пригнічення активності каталази у гомогенатах печінки щурів-самиць узгоджувалось із даними літератури, про більшу вразливість гепатобіліарної системи до гепатотоксичної дії ксенобіотиків саме у хворих жіночої статі [203, 205, 206].

Дослідження рівня ТБК-РП та активності каталази у гомогенатах печінки дозволили провести інтегральну оцінку стану ПОЛ-АОС за значенням АПІ. Встановлено, що у щурів без зміни гормонального статусу розвиток ЕТХМ та введення Е/К/М призвели до зниження АПІ у 1,9 рази більше ($p < 0,001$) у самиць ніж у самців (табл. 5.2.3). Надлишкова гормонотерапія призвела до більш виразного зниження АПІ у самців ніж у самиць та мали різну направленість змін відносно показників у тварин без зміни гормонального статуту. Так у щурів-самці з ЕТХМ яким вводили Е/К/М та тестостерону пропіонату рівень АПІ статистично вірогідно ($p = 0,02$) знизився на 36,2 %, в той час як у самиць щурів введення естрадіолу гемігідрату призвело до статистично вірогідного ($p = 0,01$) зростання значення АПІ у 2,1 рази відносно показників тварин без зміни гормонального статусу. Варто зазначити, що у щурів-самців з ЕТХМ після тестектомії та введення Е/К/М відмічено найвище значення АПІ (10,0 [9,4; 12,0]), що вказує пооксидантні властивості чоловічих статевих гормонів.

Введення КЕП призвело до зростання АПІ як у самці так і у самиць, проте у самиць відмічене більш виразне зростання вказаного показника. Так у самиць щурів без зміни гормонального статусу з ЕТХМ яким вводили Е/К/М та КЕП рівень АПІ статистично вірогідно ($p < 0,001$) зріс у 8,5 разів відносно показників тварин, яким КЕП не вводили (див. табл. 5.2.3), в той час як у щурів-самців без зміни гормонального статусу аналогічний показник зріс на тлі введення КЕП лише у 4,2 рази. У щурів самиць з ЕТХМ яким вводили Е/К/М та КЕП встановлено співставне статистично вірогідне ($p < 0,001$) зростання АПІ як після гонадектомії так і на тлі проведення замісної гормонотерапії – досліджуваний показник зріс у 5,7 та 5,8 рази відповідно (див. табл. 5.2.3). В той же час у щурів самців з ЕТХМ та введенням Е/К/М застосування КЕП призводило до більш виразного зростання АПІ після тестектомії ніж після текстектомії із замісною гормонотерапією, відповідно АПІ зріс у 3,6 ($p < 0,01$) та 2,4 рази ($p < 0,001$) відносно показників самців яким КЕП не вводили (див. табл. 5.2.3).

Таблиця 5.2.3

Вплив КЕП та Е/К/М на значення антиоксидантно-прооксидантного індексу в гомогенатах печінки на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки у самців і самиць щурів, (M±m (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], n=112)

Досліджуваний показник, одиниці вимір.	№ групи	Самці		Самиці	
		I група	II група	III група	IV група
		ЕТХМ + Е/К/М	ЕТХМ + КЕП + Е/К/М	ЕТХМ + Е/К/М	ЕТХМ + КЕП + Е/К/М
n		7	7	7	7
Без зміни гормонального статусу	а	6,3 [5,7; 7,8]	26,3 [16,4; 3,6]	3,4 [2,8; 3,9]	26,3 [13,3; 27,1]
			$p_{1-2} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} = 0,19$ $p_{3-4} < 0,001$
Гормонотерапія	б	5,0±0,77 (95 % ДІ: 3,5–6,5)	15,7±2,71 (95 % ДІ: 10,4–21,0)	7,2±0,50 (95 % ДІ: 6,2–8,2)	24,0±3,52 (95 % ДІ: 17,1–30,9)
		$p_{а-б} = 0,02$	$p_{а-б} = 0,07$ $p_{1-2} < 0,01$	$p_{а-б} = 0,01$ $p_{1-3} = 0,04$ $p_{2-3} = 0,02$	$p_{а-б} = 0,24$ $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} = 0,09$ $p_{3-4} < 0,01$
Гонадектомія з змісною гормонотерапією	в	8,2 [7,6; 8,9]	20,0 [15,4; 24,2]	2,6 [2,6; 2,9]	15,0 [14,0; 16,9]
		$p_{а-в} = 0,11$ $p_{б-в} = 0,01$	$p_{а-в} = 0,48$ $p_{б-в} = 0,20$ $p_{1-2} < 0,01$	$p_{а-в} = 0,02$ $p_{б-в} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	$p_{а-в} = 0,28$ $p_{б-в} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} = 0,13$ $p_{3-4} < 0,001$
Гонадектомія	г	10,0 [9,4; 12,0]	36,3 [27,8; 45,0]	2,2 [1,4; 2,5]	12,5 [9,5; 20,4]
		$p_{а-г} < 0,01$ $p_{б-г} < 0,01$ $p_{в-г} = 0,03$	$p_{а-г} = 0,06$ $p_{б-г} < 0,001$ $p_{в-г} = 0,01$ $p_{1-2} < 0,001$	$p_{а-г} < 0,01$ $p_{б-г} < 0,001$ $p_{в-г} = 0,06$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	$p_{а-г} = 0,11$ $p_{б-г} < 0,05$ $p_{в-г} = 0,20$ $p_{1-4} = 0,22$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,001$

Примітки. Індексами $_{1, 2, 3, 4}$ вказано номер групи залежно від досліджуваних препаратів, між показниками яких проведено порівняння; Індексами $_{а, б, в, г}$ вказано номер групи залежно від гормонального статусу, між показниками яких проведено порівняння; p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

Відомо, що розвиток гепатиту, індукованого введенням CCl_4 супроводжується зниженням рівня ЗБ у периферичній крові, що обумовлено порушенням білоксинтезуючої функції печінки [209]. Дослідження показали, що розвиток ЕТХМ та введення Е/К/М призвели до на 10,8 % більшого ($p = 0,03$) зниження рівня ЗБ у самиць ніж у самців без зміни гормонального статусу (табл. 5.2.4). Введення тестостерону пропіонату призвело до статистично вірогідно ($p < 0,01$) на 12,2 % більшого зниження рівня ЗБ у щурів-самців з ЕТХМ на тлі введення Е/К/М, в той час як у самців після тестектомії рівень ЗБ на 11,0 % був вищим за показники щурів без зміни гормонального статусу (див. табл. 5.2.4). Варто зазначити, що оваріектомія у самиць щурів з ЕТХМ на тлі введення Е/К/М, на відміну від наслідків кастрації у самців, призвела до зниження рівня ЗБ ($p = 0,01$) у периферичній крові на 11,6 % відносно самиць щурів без зміни гормонального статусу.

Введення КЕП призвело до статистично вірогідного ($p < 0,001$) зростання рівня ЗБ на 30,8 % у самців та на 33,9 % у самиць без зміни гормонального статусу на тлі ЕТХМ та введення Е/К/М (див. табл. 5.2.4). Привертає увагу, що найменше зростання рівня ЗБ та тлі введення КЕП відмічено у самиць, яким вводили надлишково естрадіолу гемігідрат, що узгоджувалось із найвищим рівнем досліджуваного показника у самиць щурів, яким КЕП не вводили, відповідно 54,1 ± 1,30 г/л та 70,4 ± 1,32 г/л. Ці дані вказують на захисну дію жіночих статевих гормонів при токсичних ураженнях печінки.

В свою чергу у щурів-самців з ЕТХМ та введенням Е/К/М на тлі надлишкового введення тестостерону пропіонату та КЕП встановлено найвиразніше статистично вірогідне ($p < 0,001$) зростання рівня ЗБ, в той час як у щурів-самців, яким КЕП не вводили відмічався найнижчий рівень ЗБ, який становив 47,9 ± 1,56 г/л (див. табл. 5.2.4).

Отримані дані вказують на здатність КЕП відновлювати білоксинтезуючу функцію печінки як у самців так і у самиць щурів на тлі ЕТХМ та введення Е/К/М.

Таблиця 5.2.4

Вплив КЕП та Е/К/М вміст загального білка в сироватці крові на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки у самців і самиць щурів, г/л (M±m (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], n=112)

Досліджуваний показник, одиниці вимір.	**№ групи**	**Самці**				**Самиці**			
		I група		**II група**		**III група**		**IV група**	
		ЕТХМ + Е/К/М		ЕТХМ + КЕП + Е/К/М		ЕТХМ + Е/К/М		ЕТХМ + КЕП + Е/К/М	
n		7		7		7		7	
Без зміни гормонального статусу	а	54,6±1,72 (95 % ДІ: 51,2–57,9)		71,4±1,86 (95 % ДІ: 67,8–75,1)		49,3±1,38 (95 % ДІ: 46,6–52,0)		66,0±1,91 (95 % ДІ: 62,2–69,8)	
					$p_{1-2} < 0,001$		$p_{1-3} = 0,03$ $p_{2-3} < 0,001$		$p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} = 0,6$ $p_{3-4} < 0,001$
Гормонотерапія	б	47,9±1,56 (95 % ДІ: 44,8–50,9)		65,9±2,60 (95 % ДІ: 60,8–71,0)		54,1±1,30 (95 % ДІ: 51,6–56,7)		70,4±1,32 (95 % ДІ: 57,8–73,0)	
		$p_{а-б} = 0,01$		$p_{а-б} = 0,11$	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{а-б} = 0,02$	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$	$p_{а-б} = 0,08$	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,14$ $p_{3-4} < 0,001$
Гонадектомія з змісною гормонотерапією	в	58,3±2,01 (95 % ДІ: 54,3–62,2)		73,7±3,03 (95 % ДІ: 67,8–79,7)		45,6±1,60 (95 % ДІ: 42,4–48,7)		62,4±1,19 (95 % ДІ: 60,1–64,8)	
		$p_{а-в} = 0,19$ $p_{б-в} < 0,01$		$p_{а-в} = 0,53$ $p_{б-в} = 0,07$	$p_{1-2} < 0,01$	$p_{а-в} = 0,1$ $p_{б-в} < 0,01$	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	$p_{а-в} = 0,14$ $p_{б-в} < 0,001$	$p_{1-4} = 0,1$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,001$
Гонадектомія	г	60,6±3,84 (95 % ДІ: 53,1–68,1)		74,6±6,19 (95 % ДІ:62,4–86,7)		43,6±1,32 (95 % ДІ: 41,0–46,2)		58,7±2,86 (95 % ДІ: 53,1–64,6)	
		$p_{а-г} = 0,18$ $p_{б-г} < 0,01$ $p_{в-г} = 0,61$		$p_{а-г} = 0,64$ $p_{б-г} = 0,22$ $p_{в-г} = 0,90$	$p_{1-2} = 0,08$	$p_{а-г} = 0,01$ $p_{б-г} < 0,001$ $p_{в-г} = 0,35$	$p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	$p_{а-г} = 0,16$ $p_{б-г} < 0,01$ $p_{в-г} = 0,25$	$p_{1-4} = 0,70$ $p_{2-4} = 0,04$ $p_{3-4} < 0,001$

Примітки. Індексами $_{1,2,3,4}$ вказано номер групи залежно від досліджуваних препаратів, між показниками яких проведено порівняння; Індексами $_{а,б,в,г}$ вказано номер групи залежно від гормонального статусу, між показниками яких проведено порівняння; p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

З метою оцінки деструктивних процесів у тканинах печінки проведено дослідження активності ЛФ у периферичній крові, адже як відомо вказаний ензим міститься, зокрема, у стінках жовчних протоків печінки та відображає їх цілісність. Встановлено що на тлі розвитку ЕТХМ та введення Е/К/М відмічалось співставне підвищення рівня ЛФ у периферичній крові як у самців так і у самиць та становили відповідно 4,8 мкмоль/л та 5,3 мкмоль/л (табл. 5.2.5).

У щурів-самців найвищий рівень активності ЛФ відмічено на тлі надлишкового введення тестостерону пропіонату (5,0 [5.0; 5,9] мкмоль/л), а найнижчий рівень відмічався у щурів після тестектомії та становив 3,8 [2,5; 4,7] мкмоль/л, до статистично вірогідно ($p < 0,05$) на 20,8 % було нижче ніж у щурів-самців без зміни гормонального статусу (див. табл. 5.2.5). Отримані дані вказують на здатність чоловічних статевих гормонів посилювати деструктивні процеси, зокрема у печінці.

Дослідження показало, що у самиць щурів на тлі розвитку ЕТХМ та введення Е/К/М найвищий рівень ЛФ відмічено у самиць після оваріектомії – 5,8 [5,1; 6,2] мкмоль/л, що на 9,4 % перевищувало показники у щурів без зміни гормонального статусу.

Введення КЕП супроводжувалось виразним зниженням рівня ЛФ у щурів обох статей. Найвиразніше зниження рівня ЛФ відмічене у самиць щурів з ЕТХМ, яким вводили Е/К/М, естрадіолу гемігідрат та КЕП – вказаний показник статистично вірогідно ($p < 0,001$) зменшився на 60,8 % відносно показників самиць щурів яким КЕП не вводили (див. табл. 5.2.5). Найменше зниження рівня ЛФ серед самиць на тлі введення КЕП відмічене у щурів після оваріектомії відносно показників тварин, яким кріоекстракт не вводили, та становило 39,7 % ($p < 0,001$).

У щурів-самців рівень ЛФ на тлі ЕТХМ та введення Е/К/М та КЕП знижувався від 40,0 % на тлі надлишкової гормонотерапії до 47,4 % на тлі гонадектомії (в середньому на 44,9 %) відносно показників щурів, яким КЕП не вводили (див. табл. 5.2.5).

Таблиця 5.2.5

Вплив КЕП та Е/К/М на активність лужної фосфатази в сироватці крові на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки у самців і самиць щурів, мкмоль/л (M±m (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], n=112)

Досліджуваний показник, одиниці вимір.	№ групи	Самці				Самиці			
		I група		II група		III група		IV група	
		ЕТХМ + Е/К/М		ЕТХМ + КЕП + Е/К/М		ЕТХМ + Е/К/М		ЕТХМ + КЕП + Е/К/М	
n		7		7		7		7	
Без зміни гормонального статусу	а	4,8±0,10 (95 % ДІ: 4,6–5,0)		2,6±0,09 (95 % ДІ: 2,4–2,7)	$p_{1-2} < 0,001$	5,3±0,27 (95 % ДІ: 4,8–5,8)	$p_{1-3} = 0,10$ $p_{2-3} < 0,001$	2,7±0,12 (95 % ДІ: 2,4–2,9)	$p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} = 0,51$ $p_{3-4} < 0,001$
Гормонотерапія	б	5,0 [5,0; 5,9]		3,0 [2,5; 3,4]		5,1 [4,5; 5,3]		2,0 [1,8; 2,7]	
		$p_{а-б} = 0,03$		$p_{а-б} = 0,08$	$p_{1-2} < 0,01$	$p_{а-б} = 0,26$	$p_{1-3} = 0,14$ $p_{2-3} < 0,01$	$p_{а-б} = 0,06$	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,02$ $p_{3-4} < 0,001$
Гонадектомія з змісною гормонотерапією	в	4,1±0,23 (95 % ДІ: 3,7–4,6)		2,2±0,14 (95 % ДІ: 1,9–2,5)		5,2±0,15 (95 % ДІ: 4,9–5,5)		3,1±0,11 (95 % ДІ: 2,9–3,3)	
		$p_{а-в} = 0,02$ $p_{б-в} < 0,01$		$p_{а-в} = 0,03$ $p_{б-в} < 0,01$	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{а-в} = 0,68$ $p_{б-в} = 0,31$	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	$p_{а-в} = 0,01$ $p_{б-в} < 0,01$	$p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Гонадектомія	г	3,8 [2,5; 4,7]		2,0 [1,7; 2,5]		5,8 [5,1; 6,2]		3,5 [3,5; 3,7]	
		$p_{а-г} < 0,05$ $p_{б-г} < 0,01$ $p_{в-г} = 0,33$		$p_{а-г} = 0,09$ $p_{б-г} = 0,02$ $p_{в-г} = 0,42$	$p_{1-2} < 0,01$	$p_{а-г} = 0,24$ $p_{б-г} = 0,03$ $p_{в-г} = 0,08$	$p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	$p_{а-г} < 0,001$ $p_{б-г} < 0,001$ $p_{в-г} = 0,01$	$p_{1-4} = 0,40$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$

Примітки. Індексами $_{1,2,3,4}$ вказано номер групи залежно від досліджуваних препаратів, між показниками яких проведено порівняння; Індексами $_{а,б,в,г}$ вказано номер групи залежно від гормонального статусу, між показниками яких проведено порівняння; p_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

Висновки до розділу 5

1. Застосування КЕП на тлі комбінованого нарізного введення езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу у тварин з хронічним ЕТХМ призводило до зниження активності АлАт та АсАт ($p < 0,05$) на 30,0 % та 49,2 % відповідно та зниження концентрації загального білірубіну ($p < 0,01$) на 41,7 % відносно показників тварин з ЕТХМ, яким вводили вказані противиразкові препарати, що було нижчим ($p < 0,001$) за показники тварин з ЕТХМ, яким не вводили медикаментозні засоби, на 25,5 %.
2. Комбіноване застосування противиразкових препаратів на тлі ЕТХМ проявляло гендерно детерміновані відмінності. Так, у самиць щурів без зміни гормонального статусу відмічено у 1,9 рази нижче ($p < 0,01$) значення АПІ та нижчий рівень ЗБ. Введення КЕП в аналогічних умовах експерименту у самиць щурів без зміни гормонального статусу супроводжувалось вдвічі більшим ($p < 0,01$) зростанням АПІ, ніж у щурів-самців, що вказує на виразніші актиоксидантні властивості КЕП у щурів-самиць, а також привело до відновлення білоксинтезуючої функції печінки у щурів обох статей.
3. На тлі введення жіночих статевих гормонів хибнооперованим самицям щурів встановлене на 20,8 % більше зниження рівня ЛФ, в той час як гонадектомія призвела до більш виразного зниження рівня вказаного ферменту у самців, ніж у самиць щурів, що вказує на цитопротективні властивості жіночих статевих гормонів.

Основні положення цього розділу викладено у 2 публікаціях автора [23, 40].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

ВХ належить до числа найпоширеніших захворювань ШКТ у всьому світі. В Україні захворюваність на ВХ наближається до 1 млн пацієнтів. Часті рецидиви та тривала непрацездатність хворих дозволяє віднести ВХ до числа найбільш соціально-значущих захворювань [210, 211, 212]. Попри значні успіхи останніх 30 років, які знайшли своє відображення у положеннях шести Маастрихтських консенсусів по лікуванню ВХ, на сьогоднішній день й досі частота ускладнених форм ВХ залишається достатньо високою.

В проведеному дослідженні було встановлено, що профілактичне п’ятиденне введення КЕП призводило до значного ослаблення пошкоджуючої дії СПС на СОШ, на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,05$) зниження ВІ у 7,4 рази відносно показників щурів контрольної групи. За виразністю ПВА КЕП за профілактичного режиму застосування статистично вірогідно ($p < 0,05$) перевищував аналогічний ефект езомепразолу.

На тлі лікувального режиму застосування КЕП ерозивно-виразкові ураження СОШ відмічено у 85,7 % щурів, а ступінь ушкодження становив $3,3 \pm 0,29$ (95 % ДІ: 1,5–2,8) бали, відповідно ВІ дорівнював 2,8, що відповідало ПВА на рівні 22,2 %. В той же час на тлі застосування ІПП езомепразолу в аналогічному до КЕП режимі ПВА статистично вірогідно ($p < 0,05$) була вищою у 4,1 рази та становила 91,6 % (ВІ становив 0,3).

Лікувально-профілактичне застосування КЕП супроводжувалось статистично вірогідною ($p < 0,05$) співставною з езомепразолом противиразковою активністю на моделі спиртово-преднізолонового ураження шлунка, яка становила 92,3 % і 97,4 % відповідно. В порівнянні з ІПП езомепразолом кріоекстракт плаценти у 2–3 рази ефективніше запобігав

гіперемії та набряку слизової оболонки шлунка, які відмічались, відповідно, у 28,6 % та 14,3 % щурів після КЕП і у 57,1 % і 42,9 % щурв після ІПП.

Відомо, що кортикостероїди інгібують біосинтез ПГ, що призводить до підсилення виливу агресивних факторів шлункового соку. Запас ПГ в організмі відсутній, їхній життєвий цикл короткий, вони швидко утворюються у відповідь на вплив біологічних стимуляторів, проявляють свою дію в надзвичайно малих кількостях і швидко інактивуються, потрапляючи у кров [146]. Можливо висока противиразкова активність КЕП за профілактичного та лікувально-профілактичного режиму обумовлена місцевою секрецією простогландинів і відновленю балансу між факторами агресії та факторами захисту у слизовій оболонці шлунка.

Особливе місце серед причин розвитку ВХ на сьогоднішній день все частіше відіграють стрес та емоційне перенапруження, особливо серед осіб працездатного віку. Причиною формування стресових виразок крім психоемоційних переживань виступають великі оперативні втручання, термічні або механічні травми, тяжка крововтрата, прогресуючий синдром ендогенної інтоксикації тощо. Серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії та реанімації частота стресових виразок становить 5,0 %, а в 30,0–50,0 % випадків стресові виразки ускладнюються кровотечою та перфорацією [213, 214, 215].

Відомо, що ульцерогенна дія стресу реалізується двома шляхами, гормональним та неврогенним – так звана, кортико-вісцеральна теорія патогенезу ВХ. Перший призводить до посилення шлункової секреції й циркуляторної ішемії СОШ внаслідок підвищення рівня стероїдних гормонів та порушення їхнього співвідношення з адренокортикотропним гормоном, другий реалізується за допомогою гіперактивації гіпоталамусу та ядер *n. vagus* [216, 217, 218]. Таким чином патогенетичний каскад стрес-індукованої ВХ включає: дія стресового чинника → виразкування СОШ → осередкова ішемія СОШ → порушення резистентності до кислотно-пептичного фактора шлункового соку [216, 217, 218].

В наших дослідженнях встановлено, що 5-годинна експозиція ВІС призводить до ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ у 100,0 % щурів, що на біохімічному рівні обумовлюються гіперактивацією системи NOS, опосередкованою цитотоксичною дією NO, на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,001$) зростання в 2 рази активності сумарної NOS.

Профілактичне п'ятиденне введення КЕП призводило до модуляції активності системи NOS в СОШ, яке при макроскопічному дослідженні проявлялось статистично вірогідним ($p < 0,05$) зниженням ВІ відносно показників щурів контрольної групи у 9,8 разів. Так, активність NOS статистично вірогідно ($p < 0,001$) знижувалась на 35,8 %, а активність iNOS статистично вірогідно ($p < 0,001$) знижувалась на 58,4 % відносно показників тварин контрольної групи. Відомо, що утворення пероксинітриту – основний шлях метаболізму NO. Пероксинітрит має властивості окислювача та нітруючого агента, і може взаємодіяти з багатьма біомолекулами, зокрема з амінокислотами, білками та ліпідами. У метаболізмі NO пероксинітрит виконує важливу роль, оскільки його утворення є одним з основних шляхів деградації NO в організмі. Крім того, пероксинітрит може впливати на функціонування клітин та тканин, зокрема знижуючи активність ферментів та руйнуючи клітинні мембрани [219, 220]. За ступенем модуляції активності як сумарної NOS так і її окремих ізоформ дослідження показало, що превентивне п'ятиденне введення езомепразолу поступається за ефективністю КЕП.

До числа патобіохімічних змін в СОШ при стрес-індукованому ульцерогенезі належать активація ПОЛ та дисбаланс енергетичного обміну, на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження АПІ на 77,5 % та зниження енергетичного заряду на 28,9 % відносно показників інтактних тварин.

Профілактичне п'ятиденне введення КЕП призводить до відновлення балансу в системі аденілових нуклеотидів та відповідно до статистично

вірогідного ($p < 0,001$) зростання енергетичного заряду на 35,1 % відносно показників тварин контрольної групи.

Пригнічення стрес-індукованої гіперактивації ПОЛ у СОШ виступає одним із механізмів його противиразкової активності. Встановлено, введення КЕП призвело до статистично вірогідного ($p < 0,001$) зростання АПІ у 3,1 рази відносно показників контрольної групи, який становив $26,6 \pm 0,96$ та $8,6 \pm 0,43$ відповідно.

На тлі стрес-індукованого ульцерогенезу відмічається порушення білкового та ліпідного обмінів у СОШ щурів, яке проявлялось статистично вірогідним ($p < 0,001$) збільшенням вмісту ОМБ на 21,8 % та зниженням вмісту ФЛ в пулі загальних ліпідів ($p < 0,001$) з $30,5 \pm 0,9$ % до $11,6 \pm 0,5$ %.

Профілактичне п’ятиденне введення КЕП до ВІС призводить до нормалізації всіх досліджуваних показників – рівень загального білка зріс ($p < 0,01$) на 29,0 %, віст ОМБ зменшився ($p < 0,01$) на 20,6 %, вміст ФЛ у пулі загальних ліпідів зріс ($p < 0,001$) у 2,3 рази.

Отримані дані вказують на здатність КЕП нівелювати стрес-індуковану активацію процесів ПОЛ у СОШ за профілактичного режиму застосування. Модуляція ліпопероксидації та енергетичного обміну в СОШ виступає одним із механізмів активності кріоекстракту плаценти в загоєнні стрес-індукованого ерозивно-виразкового ушкодження.

Серотонінова модель виразки шлунка відома як ішемічна модель, яка виникає за рахунок вазоконстрикторних властивостей серотоніну, що задіяний в механізми скорочення гладеньких м’язів і є медіатором нервових процесів в ЦНС [146].

За величиною ПВА на моделі серотонін-індукованої виразки шлунка у щурів КЕП перевищувала за ефективністю референс-препарат езомепразол. На це вказувало у 1,6 рази нижчий виразковий індекс на тлі введення КЕП, який становив 0,3 порівняно зі значенням аналогічного показника у щурів, яким вводили езомепразол (0,5).

На тлі введення КЕП на відміну від введення езомепразолу, відмічали відсутність порушення складчастості та набряку СОШ, що може бути пов'язано зі зменшенням запальної інфільтрації СОШ за рахунок протизапальної дії досліджуваного кріоекстракту.

Відновлення виразкового дефекту є ключовим моментом реабілітації хворих на виразкову хворобу, що забезпечує високу якість життя пацієнта та сприяє підвищенню можливостей соціально-трудової реабілітації. Аналіз і прогнозування регенераторних процесів виразкового дефекту грунтуються в першу чергу на макроскопічній оцінці дефекту.

Дослідження ПВА КЕП на моделі ульцерогенезу, індукованого введенням оцтової кислоти показало, що введення вказаного ульцерогену призвело до ураження шлунка у 100,0 % щурів, а середній бал за шкалою Яковлевої Л.В. становив $4,3 \pm 0,29$. Лікувальне введення КЕП проявляло ПВА на рівні 30,2 %. що можливо обумовлене стимуляцією репаративних процесів в стінці шлунка за рахунок відновлення мікроархітектоніки органу та кровопостачання на мікроциркуляторному рівні. В підтвердженні цієї тези встановлено, що ерозії та геморагії СОШ відмічені лише у 42,9 % тварин, яким вводили КЕП, в той час як у нелікованих тварин ці зміни спостерігаличь у 100,0 % щурів.

У клінічній практиці найпоширенішими є стовбурова ваготомія з пілоропластикою, стовбурова ваготомія з антрумектомією та селективна проксимальна ваготомія. Існує ціла низка варіантів денервації, залежно від способу її виконання – кріоденервація, трансгастральна, трансезофагеальна медикаментозна, денервація електромагнітним полем, лазерна та ін. Особливу увагу заслуговує методика СКШ, техніку якої розроблено та впроваджено Інститутом проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (*проф. Є.Д. Хворостов, проф. Б.П. Сандомирський, проф. Сушков С.В. та ін.*) у співдружності з клінічними науково-дослідними установами України та світу [153]. Конкурентною перевагою СКШ порівняно з іншими методиками денервації є збереження регенеративного потенціалу для часткового

відновлення еферентної функції *n. vagus*, що є необхідним для підтримки трофічного забезпечення слизової оболонки шлунка [153].

Головною особливістю СКШ із запропонованими параметрами (експозиція 30 с з температурою робочої поверхні аплікатора –120°С) є явище кріоневролізу, яке на відміну від класичної хірургічної денервації, має тенденцію до регенерації нервової тканини [221, 222, 223].

Результати дослідження шлункової секреції показали, що виконання СКШ на 30 день експерименту призводить до стійкого зниження загальної кислотності на 33,7 % відносно показників інтактних щурів, що є дещо нижчим за показники тварин, яким вводили езомепразол, проте вказані зміни з боку агресивного середовища шлунка здатні забезпечити рубцювання виразкових дефектів та перевести ВХ у стадію ремісії. Застосування езомепразолу призвело до зниження рівня загальної кислотності на 46,8 % відносно показників інтактних тварин, проте така виразна зміна кислотності в перспективі може слугувати підґрунтям розвитку синдрому надлишкового бактеріального росту та інших відомих побічних ефектів ІПП [221].

Головною особливістю СКШ із запропонованими параметрами (експозиція 30 с з температурою робочої поверхні аплікатора –120°С) є явище кріоневролізу, яке на відміну від класичної хірургічної денервації, має тенденцію до регенерації нервової тканини [222, 223, 224]. Підґрунтям часткового відновлення пошкоджених аксонів слугує особливий вид невролізу, який викликається зазначеними температурно-експозиційними характеристиками – валлерівська дегенерація. Субпериневральне пошкодження великих мієлінізованих аксонів, викликане кріовпливом, підлягає транзиторному заміщенню шванівськими клітинами, а в подальшому регенерації аксонів [222, 223, 224].

Застосування КЕП вірогідно сприяло частковій регенерації *n. vagus*, на що вказувало зростання рівня загальної кислотності до 104,1 ± 4,7 ум. од., що в той же час було на достатньому рівні нижчим за показники інтактних тварин (137,3 ± 1,7 ум. од.). Варто зазначити й те, що у тварин, яким вводили

КЕП після СКШ відмічалась нормалізація співвідношення вільної та зв'язаної кислотності, що сприяє балансу між факторами агресії та факторами захисту у слизовій оболонці шлунка.

Таким чином, використовуючі моделі, які направлені на дослідження впливу КЕП на різноманітні ланки ульцерогенезу при ВХ встановлено, що застосування кріоекстракту за профілактичного та лікувально-профілактичного режиму стабілізує прооксидантно-антиоксидантну систему. КЕП призводить до модуляції енергетичного обміну та відновленню білкового та ліпідного обмінів у СОШ щурів, а також до нормалізації співвідношення вільної та зв'язаної кислотності, що підримує баланс між факторами агресії та факторами захисту у СОШ, не порушуючи при цьому фізіології процесу травлення. У порівнянні з референс-препаратами на деяких моделях ульцерогенезу, кріоекстракт плаценти показав більш виразніші показники відновлювання патологічнозміненої СОШ.

Токсичні ураження гепатобіліарної системи виступають важливою медико-соціальною проблемою, що обумовлено неухильним зростанням частоти розвитку хімічних гепатозів, які виникають внаслідок кумуляції в організмі різних ксенобіотиків. Залежно від інтенсивності надходження гепатотоксичних речовин може відбуватись масивний некроз гепатоцитів з розвитком гострої печінкової недостатності або ж хронічна інтоксикація з поступовими дегенеративними змінами, як при хронічних вірусних гепатитах при виснаженні компенсаторних можливостей організму. За хронічного ураження печінки токсичними речовинами частіше спостерігається розвиток жирової дистрофії на тлі змін сполучної тканини у вигляді неспецифічного реактивного гепатиту [224, 225, 226].

Чи не найбільш дослідженою гепатотоксичною речовиною вважається CCl_4, який вільно надходить в атмосферу у складі промислових викидів хімічних підприємств, а також утворюється під час хлорування питної води. При надходженні в організм CCl_4, крім системних ефектів, викликає активацію процесів перекисного окислення ліпідів в гепатоцитах, що

призводить до руйнування мембран мітохондрій, лізосом, мікросом та вивільнення ферментів, розпаду білків та послідуючої загибелі клітин. Саме тому модельовані введенням CCl_4 ураження печінки за біохімічними та патоморфологічними змінами є аналогом гострих гепатитів різної етіології у людини [227, 228].

На тлі розвитку CCl_4-індукованого гепатиту відмічається статистично вірогідне підвищення вмісту ТБК-РП у 3 рази ($p < 0,01$) відносно інтактних тварин при одночасному виснаженні АОС. Крім того відмічаються ознаки розвитку цитолітичного синдрому, що підтверджується статистично вірогідним ($p < 0,001$) зростанням рівня АлАт та АсАт у 2,3 та 2,1 рази, а також статистично вірогідне ($p < 0,001$) зростання активності γ-ГТП та ЛФ на 64,8 % та 85,8 % відповідно відносно показників інтактних тварин.

Профілактичне п’ятиденне введення КЕП призводить до нівелювання CCl_4-індукованої активації ПОЛ та ознак синдрому цитолізу: вміст ТБК-РП в гомогенатах печінки статистично вірогідно ($p < 0,01$) знизився на 35,6 % відносно показників щурів контрольної групи та становив відповідно 12,1 ± 1,71 (95 % ДІ: 8,8–15,5) мкмоль/кг тканини; рівень АлАТ після введення КЕП статистично вірогідно ($p < 0,001$) знизився на 56,0 %; рівень АсАТ – знизився ($p < 0,001$) на 48,6 %, рівень γ-ГТП – знизився на 37,8 % відносно показників щурів з CCl_4-індукованим гепатитом без лікування.

Встановлено, що розвиток CCl_4-індукованого гепатиту супроводжується формуванням холестатичного синдрому та порушенням енергетичного обміну в тканинах печінки. На це вказувало зростання ($p < 0,001$) рівня загального білірубіну у 4,5 рази та зниження ($p < 0,001$) ЕЗ на 42,6 % відносно показників інтактних щурів.

Профілактичне п’ятиденне введення КЕП призводило до зниження ($p < 0,001$) рівня загального білірубіну 33,9 % та зниження ($p < 0,001$) рівнів прямого і непрямого білірубіну на 10,6 % та 65,1 % відповідно відносно показників тварин з експериментальним токсичним гепатитом. Це вказувало

на послаблення холестатичного синдрому та опосередковано – про ослаблення запальної інфільтрації на тлі цитолітичних процесів у печінці.

Встановлено, що КЕП чинить енергостабілізуючу дію на гепатоцити щурів зі змодельованим ТХМ-індукованим ураженням печінки. На це вказувало зростання ($p = 0,02$) енергетичного заряду на 18,2 % відносно показників тварин контрольної групи.

Розвиток експериментального ДГА гепатиту у щурів призводить до формування функціональних та метаболічних розладів у вигляді активації процесів пероксидного окиснення ліпідів, порушення пігментного обміну, зниження білоксинтезуючої функції та розвитку цитолітичного синдрому на що вказували відповідно зростання ($p < 0,001$) рівня ТБК-РП в гомогенетах печінки у 2,2 рази, підвищення ($p < 0,001$) рівня загального білірубіну у 2,5 рази, зниження $p < 0,001$ альбумін-глобулінового співвідношення на 46,8 % та зростання ($p < 0,001$) рівня АлАт у 2,2 рази та рівня АсАт на 70,3 % відносно показників інтактних тварин.

Співставляючи підвищену концентрацію загального та непрямого білірубіну в сироватці крові зі зростанням рівня пероксидного окиснення ліпідів на тлі розвитку ДГА-індукованого гепатиту, можна зробити висновок, що відбувається не тільки ушкодження мембран гепатоцитів, а й порушується функціонування мембранозв’язаних транспортних систем, пов'язаних із захопленням непрямого білірубіну [229, 230, 231, 232].

Застосування КЕП привело до послаблення всіх зазначених розладів з боку печінки при ДГА-індукованоому гепатиті. Так встановлено, що у щурів, яким вводили КЕП відмічено статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження вмісту ТБК-РП у гомогенатах печінки на 43,8 % відносно показників щурів групи контролю. В свою чергу АПІ зріс ($p = 0,07$) на 51,6 % відносно показників тварин контрольної групи. Отримані дані вказують на здатність КЕП ослаблювати гіперактивацію пероксидного окиснення ліпідів в тканинах печінки на тлі експериментального гепатиту у щурів. Це

узгоджується з даними літератури про антиоксидантну активність КЕП, зокрема при експериментальному ураження шлунка, яєчників та ін. [7, 27].

Варто зазначити, що за антиоксидантною активністю КЕП у 1,8 рази перевищував ефективність референс-препарату силімарину, на тлі введення якого вміст ТБК-РП в гомогенатах печінки статистично вірогідно знизився ($p < 0,01$) на 24,1 % відносно показників щурів контрольної групи.

Як відомо, силімарин є рослинним екстрактом з насіння розторопші плямистої (*Silybum marianum*), що широко застосовується в якості гепатопротекторного препарату для профілактики та лікування захворювань печінки різної етіології. Основним компонентом цього екстракту є силібінта та інші флаволігнани (силідіанін, силікристин, ізосилібін, дигідросилібін), флавоноїди (таксифолін та кверцетин) та інші поліфенольні сполуки. Антиоксидантний, мембраностабілізувальний, протизапальний, імуномодулювальний, антифібротичний та регенераційний ефекти силімарину підтверджені експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я та міжнародними клінічними дослідженнями [233, 234].

Оцінка пливу КЕП та силімарину на цитоліз гепатоцитів та пігментний обмін показала, що на тлі введення зазначених препаратів відмічено статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження рівня АлАт на 56,0 % та 57,2 % відповідно відносно показників щурів контрольної групи (див. табл. 2). В свою чергу рівень АсАт на тлі введення КЕП знизився ($p < 0,001$) на 45,3 %, а на тлі застосування силімарину – знизився ($p < 0,001$) на 39,0 % відносно рівня аналогічного показника у тварин групи контролю. Вказані зміни з боку амінотрансфераз обумовили зростання коефіцієнту де Рітіса на тлі введення КЕП ($p = 0,14$) на 31,9 %, а на тлі введення силімарину – на 42,3 % ($p < 0,001$) відносно показників нелікованих тварин. Отримані дані про нівелювання цитолітичного синдрому на тлі введення КЕП, яке за ефективністю співставлялось з силімарином, ймовірно обумовлені мембраностабілізуючою активністю КЕП.

Введення КЕП нівелювало ДГА-індуковану гіпербілірубінемію, що обумовлено гепатотропною цитопротективною дією досліджуваного кріоекстракту, а також вказує на відновлення функціонування мембранозв'язаних транспортних систем, на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження рівня загального білірубіну на 53,5 % відносно показників тварин групи контролю та становив відповідно 18,0 [16,5; 19,5] ммоль/л, що практично співставлялось з показниками інтактних щурів (15,0 [15,0; 17,5] ммоль/л), в той час як на тлі введення силімарину аналогічний показник становив 20,0 [17,0; 21,5] ммоль/л. Крім того показано, що введення КЕП значною мірою призводило до зниження непрямого білірубіну – зазначений показник статистично вірогідно знизився ($p < 0,001$) на 42,7 %, в той час як на тлі введення силімарину цей показник знижувався ($p = 0,18$) лише на 8,3 %.

Дослідження показало, що введення КЕП, як і силімарин, співставні за здатністю відновлювати білоксинтезуючу функцію печінки у щурів з ДГА-індукованим гепатитом. Так встановлено, що рівень альбумінів як на тлі введення КЕП, так і на тлі введення силімарину статистично вірогідно ($p < 0,001$) зріс у 1,7 рази відносно показників нелікованих тварин (див. табл. 3), а альбумін-глобулінове співвідношення зросло відповідно у 1,9 ($p < 0,01$) та 2,0 ($p < 0,001$) рази.

Встановлена здатність КЕП знижувати рівень сечовини та креатиніну в сироватці крові щурів з ДГА-індукованим гепатитом відповідно на 66,1 % ($p < 0,01$) та 23,4 % ($p < 0,001$) відносно показників нелікованих тварин на нашу думку слугує відображенням не тільки нормалізації білоксинтезуючої функції печінки, а й узгоджується із даними літератури про нефропротекторні ефекти досліджуваного кріоекстракту [134].

Моделювання гострого парацетамол-індукованого гепатиту у щурів призводило до важкого ушкодження паренхіми печінки, обумовлене утворенням високотоксичного метаболіту N-ацетил-р-бензохіноніміну, здатного утворювати незворотні ковалентні зв'язки з життєво важливими

макромолекулами гепатоцитів [146]. Це проявлялось активацією процесів перекисного окислення ліпідів у тканинах печінки, на що вказувало статистично вірогідне зростання ($p < 0,001$) вмісту ТБК-РП у гомогенатах печінки на 71,3 % відносно показників інтактних тварин. Крім того відмічалось явища цитолітичного синдрому, що підтверждувалось статистично вірогідним ($p < 0,001$) зростанням активності АлАт у 2,1 рази та зростанням ($p < 0,001$) активності АсАт на 58,8 %, а також ознаками холестазу, що підтверджувалось статистично вірогідним ($p < 0,001$) зростанням концентрації загального білірубіну у 4,2 рази відносно показників інтактних щурів.

КЕП проявляє виразну гепатопротективну активність на тлі парацетамол-індукованого гепатиту у щурів. Застосування КЕП, як й АЦЦ, призвело до зростання ($p < 0,01$) АПІ у 2,3 та 1,9 рази відповідно і нівелювання статистично вірогідних відмінностей за цим показником з інтактими тваринами. Відомо, що АЦЦ проявляє антиоксидантні властивості, що зумовлено зв'язуванням його сульфгідрильними групами хімічних радикалів і, таким чином, знешкодженням їх. Крім того, АЦЦ сприяє підвищенню синтезу глутатіону – важливого фактора хімічної детоксикації. Ця особливість АЦЦ дає змогу ефективно застосовувати останній при гострих отруєннях парацетамолом та іншими токсичними речовинами (альдегідами, фенолами та ін.) [157]. Можливо такі ж механізми детоксикації притамані і КЕП, що підтверджувалось високими показниками зростання АПІ.

Зниження явищ цитолізу під впливом КЕП відбивались на статистично вірогідному ($p < 0,001$) зниженні активності АлАт та АсАт відповідно на 44,0 % та 29,6 %. Варто відзначити, що на тлі застосування КЕП, на відміну від АЦЦ, відмічено статистично вірогідне ($p = 0,01$) зростання на 27,3 % значення коефіцієнту де Рітіса, що вказує на відновлення метаболічної рівноваги у печінці, адже відомо, що АлАт відображає рівень анаболізму, а АсАт – рівень катаболізму. За здатністю знижувати вміст прямого білірубіну

в сироватці крові щурів з парацетамоловим гепатитом досліджувані засоби були співставні – рівень прямого білірубіну статистично вірогідно ($p < 0,001$) знизився на 52,5 % на тлі введення КЕП та статистично вірогідно ($p < 0,001$) знизився на 55,3 % на тлі застосування АЦЦ, що свідчило про нормалізацію жовчоутворюючої та жовчовидільної функції печінки.

Таким чином, на моделях токсичного ураження печінки встановлено, що КЕП володіє виразними детоксикаційними та гепатопротекторними властивостями, що проявлялось у нівелюванні функціональних та метаболічних розладів та стимуляції репаративних процесів в печінці за рахунок активації компенсаторних можливостей організму, а саме: у зменшені активації ПОЛ в гепатоцитах та регресії ознак синдрому цитолізу, як показника відновлення клітин при деструктивно-запальному процесі; у зменшенні проявів холестазу з відновленням фізіологічного співвідношення прямого та непрямого білірубіну; у нормалізації енергетичного обміну в тканині печінки, що свідчить про енергостабілізуючу дію КЕП на гепатоцити щурів; у відновленні білоксинтезуючої функції печінки, як результату нормалізації балансу між катаболічними та анаболічними процесами.

Комбіноване нарізне введення езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу щурам зі змодельованим хронічним ЕТХМ ураженням печінки викликало пригнічення системи антиоксидантного захисту на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження активності каталази на 38,4 % та зниження АПІ на 35,1 % ($p < 0,001$) відносно показників інтактних щурів.

На тлі комбінованого введення КЕП та досліджуваних противиразкових засобів вміст ТБК-РП статистично вірогідно ($p < 0,001$) знизився на 62,6 % відносно показників інтактних щурів, а активність каталази в гомогенатах печінки зросла до $2,2 \pm 0,07$ мкат/кг тканини, що співставлялось з показниками інтактних щурів.

Найвразніша активація процесів ПОЛ відмічена у самиць на тлі хронічного ЕТХМ-індукованого ураження печінки та введення

противиразкових препаратів після оваріектомії, у яких вміст ТБК-РП становив 36,1 ± 2,79 мкмоль/кг тканини. Комбіноване застосування противиразкових препаратів та кріоекстракту плаценти на тлі хронічного ЕТХМ нівелювало активацію процесів ПОЛ на що вказувало статистично вірогідно ($p < 0,001$) нижчий вміст ТБК-РП в гомогенатах печінки у 2,7 рази.

У щурів-самців КЕП меншою мірою проявляв здатність модулювати активацію ПОЛ в тканинах печінки на тлі хронічного ЕТХМ та введення противиразкових препаратів, а найвиразніша його антиоксидантна активність відмічена у щурів-самців після тестектомії – рівень ТБК-РП був нижчим на 57,1 % ($p < 0,001$).

Окрім зростаючої антибіотикорезистентності *H. pylori*, безконтрольне застосування антибактеріальних ЛЗ, особливо у високих дозах у складі ерадикаційних схем, збільшує ризик розвитку їх дозозалежних та/або дозонезалежних небажаних лікарських реакцій, а також власних взаємодій. Одним з найпоширеніших побічних ефектів антихелікобактрних антибактеріальних засобів є гепатотоксичність [235, 236]. Так, добре відомо, що кларитроміцин є сильним інгібітором цитохрому CYP3A4 та може викликати холестатичний гепатит [237, 238]. Не менш гепатотоксичним є й метронідазол – протипротозойний та протимікробний препарат, який було найпершим запропоновано у якості антихелікобактерного засобу ще у 1989 р. В основі механізму гепатотоксичності метронідазолу є інгібування CYP2C9 фази I метаболізму [237, 238]. Зважаючи на участь системи цитохрому у розвитку гепатотропних ефектів антихелікобактерних антибактеріальних засобів та літературні відомості щодо статевого диморфізму активності системи цитохрому особливу, увагу привертає вивчення ефективності сучасних гепатопротекторів крізь призму гендерного детермінізму [239, 240].

На моделі хронічного ЕТХМ встановлено направленість змін в системі ПОЛ-АОЗ, які вказують на здатність семиденного введення трикомпонентної противиразкової терапії (Е/К/М) викликати зрушення в бік виснаження АОС гепатоцитів на тлі хронічного ЕТХМ ураження, що вказує на знижені

компенсаторних можливостей системи антиоксидантного захисту та розбалансування в системі ПОЛ-АОС на тлі хронічного токсичного ураження печінки.

Введення езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу при хронічному ураженні печінки у тварин супроводжувалось пригніченням АОС, на що вказувало зниження активності каталази у тканинах печінки. Встановлено, що введення КЕП супроводжувалось статистично вірогідним зростанням активності каталази у самиць виразніше ніж у самців. Так у самиць без зміни гормонального статусу введення КЕП викликало зростання ($p < 0,001$) активності каталази на 75,0 %, а найвиразніше вказаних показник збільшився у самиць після оваріектомії – активність каталази статистично вірогідно ($p < 0,001$) зросла у 2,6 рази відносно показників самиць, яким КЕП не вводили.

Вказані зміни з боку рівня ТБК-РП та активності каталази у щурів з хронічним ураженням печінки на тлі введення КЕП призвели до зростання АПІ як у самці так і у самиць, проте у самиць відмічене більш виразне зростання вказаного показника. Так у самиць щурів без зміни гормонального статусу з ЕТХМ яким вводили Е/К/М та КЕП рівень АПІ статистично вірогідно ($p < 0,001$) зріс у 8,5 разів відносно показників тварин, яким КЕП не вводили, в той час як у щурів-самців без зміни гормонального статусу аналогічний показник зріс на тлі введення КЕП лише у 4,2 рази.

Варто зазначити, що введення КЕП призводило до нівелювання порушення білоксинтезуючої функції печінки у тварин з ЕТХМ яким вводили противиразкові засоби. Введення КЕП призвело до статистично вірогідного ($p < 0,001$) зростання рівня ЗБ на 30,8 % у самців та на 33,9 % у самиць без зміни гормонального статусу на тлі ЕТХМ та введення Е/К/М.

З метою оцінки деструктивних процесів у тканинах печінки проведено дослідження активності ЛФ у периферичній крові, адже як відомо вказаний ензим міститься, зокрема, у стінках жовчних протоків печінки та відображає їх цілісність. Встановлено що на тлі розвитку ЕТХМ та введення Е/К/М

відмічалось співставне підвищення рівня ЛФ у периферичній крові як у самців так і у самиць та становили відповідно 4,8 мкмоль/л та 5,3 мкмоль/л. Введення КЕП супроводжувалось виразним зниженням рівня ЛФ відмічене у самиць щурів з ЕТХМ, яким вводили Е/К/М, естрадіолу гемігідрат та КЕП – вказаний показник статистично вірогідно ($p < 0,001$) зменшився на 60,8 % відносно показників самиць щурів яким КЕП не вводили. В той же час, у щурів-самців рівень ЛФ на тлі ЕТХМ та введення Е/К/М і КЕП знизився на 47,4 % на тлі гонадектомії відносно показників щурів, яким КЕП не вводили, що вказує на ослаблення деструктивних процесів, викликаних введення CCl_4, естанолу та противиразкових засобів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та експериментальне обґрунтування нового рішення наукового завдання, спрямованого на дослідження впливу кріоекстракту плаценти за профілактичного, лікувально-профілактичного та лікувального режимів застосування на перебіг виразкової хвороби та гострих і хронічних уражень печінки.

Встановлена противиразкова та гепатозахисна активність кріоекстракту плаценти обґрунтовує доцільність проведення подальших доклінічних та клінічних досліджень з метою розширення показів до застосування досліджуваного екстракту, зокрема в гастроентерології та гепатології.

1. Встановлено, що найвища противиразкова активність кріоекстракту плаценти при спиртово-преднізалоновому ураженні шлунка проявляється при застосуванні КЕП у профілактичному і лікувально-профілактичному режимах. Профілактичне введення кріоекстракту плаценти призводило до статистично вірогідного ($p < 0,05$) зниження виразкового індексу у 7,4 рази відносно показників тварин контрольної групи, що відповідало противиразковій активності на рівні 86,5 %. За лікувального режиму застосування вказаного кріоекстракту відмічена противиразкова активність на рівні 22,2 %. Лікувально-профілактичне застосування кріоекстракту плаценти чинило антиульцерогенну дію на рівні 92,3 %, що співставляється з аналогічною активністю езомепразолу (97,4 %).
2. Доведено, що на моделі стрес-індукованої виразки шлунка введення кріоекстракту плаценти протидіє індукції оксидативного та нітрозативного стресу у слизовій оболонці шлунка і приводить до підвищення антиоксидантно-прооксидантного індексу ($p < 0,001$) у 3,1 рази, зниження стрес-

індукованої гіперекспресії iNOS ($p < 0,001$) на 58,4 %, зростання рівня загального білка ($p < 0,01$) на 29,0 %, зменшення вмісту окисномодифікованих білків ($p < 0,01$) на 20,6 % та зростання рівня фосфоліпідів у пулі загальних ліпідів ($p < 0,001$) у 2,3 рази, а також до зростання енергетичного заряду в слизовій оболонці шлунка ($p < 0,001$) на 35,1 %, відносно показників нелікованих тварин, внаслідок чого статистично вірогідно ($p < 0,05$) знижується виразковий індекс відносно показників щурів контрольної групи у 9,8 разів, що відповідає противиразковій активності на рівні 89,7 %.

3. Противиразкова активність кріоекстракту плаценти за лікувального режиму застосування на моделі ульцерогенезу, індукованого оцтовою кислотою, становила 30,2 %. Введення кріоекстракту плаценти після стовбурової кріоденервації шлунка, яка викликала зниження загальної кислотності шлункового соку на 33,7 % і рівня вільної кислотності у 4,1 рази відносно показників інтактних тварин, сприяє відновленню умов для нормальної фізіології процесів травлення, а саме відновленню балансу між рівнями вільної та зв’язаної кислотності, співвідношення яких підвищувалось у 2,3 рази порівняно з показниками щурів після кріоденервації шлунка без застосування кріоекстракту.
4. Застосування кріоекстракту плаценти проявляє виразну гепатозахисну дію на моделях гострих токсичних уражень печінки. Профілактичне введення кріоекстракту плаценти тваринам з тетрахлорметан-індукованим гепатитом призводило до зниження вмісту реактантів з 2-тіобарбітуровою кислотою ($p < 0,01$) на 35,6 % в печінці, зниження рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази ($p < 0,001$) на 56,0 % та 48,6 % відповідно, зниження на 37,8 % рівня

γ - глутамілтраспептидази в сироватці крові та зростання рівня енергетичного заряду в тканині печінки ($p = 0,02$) на 18,2 % відносно показників щурів без лікування. Лікувально-профілактичне введення кріоекстракту плаценти тваринам з D - галактозамін-індукованим гепатитом супроводжувалося зниженням вмісту реактантів з 2-тіобрарбітуровою кислотою ($p < 0,001$) на 43,8 %, зниженням рівнів аланінамінотрансферази ($p < 0,001$) у 2,4 рази та аспартатамінотрансферази ($p < 0,001$) на 45,3 %, та зниженням рівню загального білірубіну ($p < 0,001$) на 53,5 % відносно показників тварин без лікування. Кріоекстракт плаценти за лікувального режиму застосування у щурів з парацетамол-індукованим гепатитом призводив до зростання значення антиоксидантно-прооксидантного індексу у гомогенатах печінки ($p < 0,01$) у 2,3 рази, а також до зниження активності аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази ($p < 0,001$) на 44,0 % і 29,6 % відповідно та зниження рівня прямого білірубіну ($p < 0,001$) на 52,5 % у сироватці крові відносно показників тварин без лікування.

5. Застосування кріоекстракту плаценти на тлі комбінованого нарізного введення езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу у щурів з хронічним етанол-тетрахлорметановим ураженням печінки призводило до ослаблення гепатотоксичної дії противиразкових засобів, що підтверджувалось зниженням активності аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази ($p < 0,05$) на 30,0 % та 49,2 % відповідно та зниженням концентрації загального білірубіну ($p < 0,01$) на 41,7 % відносно показників тварин з аналогічним ураженням печінки, яким вводили вказані противиразкові препарати, що було нижчим ($p < 0,001$) на 25,5 %, за показники тварин з ураженням печінки, яким не вводили медикаментозні засоби.

6. Комбіноване застосування противиразкових препаратів на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки проявляло гендерно детерміновані відмінності. Так, у самиць щурів без зміни гормонального статусу відмічено у 1,9 рази нижче ($p < 0,01$) значення антиоксидантно-прооксидантного індексу та нижчий рівень загального білка. Введення кріоекстракту плаценти в аналогічних умовах експерименту у самиць щурів без зміни гормонального статусу супроводжувалось вдвічі більшим ($p < 0,01$) зростанням зазначеного індексу, ніж у щурів-самців та також привело до відновлення білоксинтезуючої функції печінки у щурів обох статей, що вказує на виразніші актиоксидантні властивості досліджуваного кріоекстракту у самиць. На тлі надлишкового введення статевих гормонів у самиць встановлене на 20,8 % більше зниження рівня лужної фосфатази, в той час як гонадектомія призвела до більш виразного зниження рівня вказаного ферменту у самців, що вказує на цитопротективні властивості жіночих статевих гормонів.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

В результаті розв’язання поставлених в роботі завдань отримані нові дані щодо використання кріоконсервованого екстракту плаценти з метою профілактики та лікування ерозивно-виразкових уражень шлунка, індукованих спиртово-преднізолоновою сумішшю, стресом, серотоніном та оцтовою кислотою.

Встановлено ефективність використання кріоконсервованого екстракту плаценти для профілактики та лікування гострих уражень печінки тетрахлорметаном, D-галактозаміном та парацетамолом, а також хронічного тетрахлорметан-індукованого ураження печінки та його поєднання з ураженнями печінки езомепразолом, кларитроміцином та метронідазолом за їх комбінованого застосування.

Наведені результати можна використовувати як теоретичне підґрунтя для розробки підходів до лікування захворювань та патологічних станів шлунково-кишкового тракту, обумовлених ксенобіотиків різної хімічної природи.

Практичні результати, одержані за умов введення кріоконсервованого екстракту плаценти при моделюванні ушкодження шлунка та печінки, які описують особливості макроскопічних змін слизової оболонки та функціонального стану печінки, а також зміни секреторної активності шлунка після стовбурової кріоденервації, можуть бути використані для курсів лекцій та практичних занять студентів закладів вищої освіти медичного та фармацевтичного профілів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Safiri S, Kolahi AA, Noori M, Nejadghaderi SA, Karamzad N, Bragazzi NL, et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Journal of Hematology & Oncology*. **2021**;14(1):185(1–16). DOI: https://doi.org/10.1186/s13045-021-01202-2
2. Lanas A, Chan FK. Peptic ulcer disease. *Lancet*. **2017**;390:613–24. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32404-7
3. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Raguz-Lucic N, Vcev A, Smolic M. Peptic ulcer disease: a brief review of conventional therapy and herbal treatment options. *Journal of Clinical Medicine*. **2019**;8(2):179(1–19). DOI: https://doi.org/10.3390/jcm8020179
4. Dong SX, Chang CC, Rowe KJ. A collection of the etiological theories, characteristics, and observations/phenomena of peptic ulcers in existing data. *Data in Brief*. **2018**;19:1058–67. DOI: https://doi.org/10.1016/j.dib.2018.05.022
5. Wang J, Cao Y, He W, Li X. Efficacy and safety of bismuth quadruple regimens containing tetracycline or furazolidone for initial eradication of *Helicobacter pylori*. *Medicine (Baltimore)*. **2021**;100(51):e28323(1–6). DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000028323
6. Aumpan N, Mahachai V, Vilaichone RK. Management of *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Gastroenterology*. **2022**;7(1):3–15. DOI: https://doi.org/10.1002/jgh3.12843
7. Sun Y, Zhu M, Yue L, Hu W. Multiple bismuth quadruple therapy containing tetracyclines combined with other antibiotics and *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Journal of Clinical Medicine*. **2022**;11(23):7040(1–9). DOI: https://doi.org/10.3390/jcm11237040

8. Zhang J, Diao P, Zhang L. Intravenous versus oral omeprazole on patients with high risk bleeding peptic ulcers: A prospective randomized clinical trial protocol. *Medicine (Baltimore)*. **2021**;100(14):e25136. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000025136
9. Garcia-Cortes M, Garcia-Garcia A. Management of pharmacologic adverse effects in advanced liver disease. *Clinical Drug Investigation*. **2022**;42(Suppl. 1):33–8. DOI: https://doi.org/10.1007/s40261-022-01150-w
10. Hamilton LA, Collins-Yoder A, Collins RE. Drug-induced liver injury. *AACN Advanced Critical Care*. **2016**;27(4):430–40. DOI: https://doi.org/10.4037/aacnacc2016953
11. Licata A, Minissale MG, Calvaruso V, Craxì A. A focus on epidemiology of drug-induced liver injury: analysis of a prospective cohort. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. **2017**;21(Suppl. 1):112–21.
12. Shen LH, Fan L, Zhang Y, Zhu YK, Zong XL, Peng GN, et al. Protective effect and mechanism of placenta extract on liver. *Nutrients*. **2022**;14(23):5071. DOI: https://doi.org/10.3390/nu14235071
13. Karlsen TH, Sheron N, Zelber-Sagi S, Carrieri P, Dusheiko G, Bugianesi E, et al. The EASL-Lancet liver commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality. *Lancet*. **2022**;399(10319):61–116. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01701-3
14. Muriel P. The liver: general aspects and epidemiology. In: Muriel P., editor. Liver pathophysiology: therapies and antioxidants. *Elsevier; Waltham, MA*: **2017**;3–22.
15. Гладких ФВ. Противиразкова активність кріоекстракту плаценти при експериментальному індометацин-індукованому ульцерогенезі. *Львівський медичний часопис*. **2021**;27(3–4):67–82. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2021.3-4.067
16. Гладких ФВ. Макроскопічна оцінка протективної дії кріоконсервованого екстракту плаценти при ібупрофен-індукованій

гастроентероколонопатії. *Гастроентерологія*. **2021**;55(3):25–32. DOI: https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.3.2021.241587

17. Hladkykh FV, Chyzh MO, Manchenko AO, Belochkina IV, Mikhailova IP. Effect of cryopreserved placenta extract on some biochemical indices of therapeutic efficiency and toxicity of diclofenac sodium in adjuvant-induced experimental arthritis. *Pharmacy & Pharmacology*. **2021**;9(4):278–93. DOI: https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-4-278-293
18. Гольцев АН, ред. Плацента: криоконсервация, клиническое применение. Харьков; **2013**. 268 с.
19. Грищенко НГ, Грищенко ВИ, Смольянинова ЕИ, Чернишенко ЛГ, Волкова НА. Влияние криоэкстракта плаценты на индукцию суперовуляции у лабораторных мышей с хроническим воспалением яичников. *Проблеми кріобіології*. **2010**;20(3):327–37.
20. Розанова СЛ, Науменко ЕИ, Розанова ЕД, Нардид ОА. Изменение антиоксидантных свойств экстрактов плаценты человека после замораживания. *Проблемы криобиологии*. **2010**;20(3):288–95.
21. Кошурба ІВ, Гладких ФВ, Чиж МО. Модуляція ліпопероксидації та енергетичного обміну в слизовій оболонці шлунка як механізм активності кріоекстракту плаценти в загоєнні стрес-індукованого ерозивно-виразкового ушкодження. *Гастроентерологія*. **2022**; 56 (3): 149–155. DOI: https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.503
22. Кошурба ІВ, Чиж МО, Гладких ФВ, Бєлочкіна ІВ. Вплив кріоекстракту плаценти на метаболічний та функціональний стан печінки за D-галактозамінового гепатиту. *The Innovative Biosystems and Bioengineering*. **2022**;6(2):64–74. DOI: https://doi.org/10.20535/ibb.2022.6.2.264774
23. Кошурба ІВ, Гладких ФВ, Чиж МО, Бєлочкіна ІВ, Рубльова ТВ. Гепатотропні ефекти трикомпонентної противиразкової терапії та кріоекстракту плаценти: роль статевих чинників у ліпопероксидації.

Фізіологічний журнал. **2022**;68(5):25–32. DOI: https://doi.org/10.15407/fz68.05.025

24. Кошурба ІВ. Дослідження впливу кріоекстракту плаценти на процеси цитолізу та перекисного оксилення ліпідів за CCl_4-індукованого ураження печінки. *Сучасні медичні технології*. **2022**;54(3):46–54. DOI: https://doi.org/10.34287/MMT.3(54).2022.9
25. Гладких ФВ, Кошурба ІВ, Чиж МО. Характеристика антиульцерогенної активності кріоекстракту плаценти при гострому та хронічному ураженнях шлунка. *Сучасні медичні технології*. **2023**;1(56):62–68. DOI: https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.10
26. Кошурба ІВ, Гладких ФВ, Чиж МО, Марченко ММ, Бєлочкіна ІВ. Характеристика шлункової секреції після кріоденервації шлунка та застосування кріоекстракту плаценти. *The Innovative Biosystems and Bioengineering*. **2023**;7(1):42–51. DOI: https://doi.org/10.20535/ibb.2023.7.1.280183
27. Кошурба ІВ, Гладких ФВ, Чиж МО. Сучасні підходи до лікування виразкової хвороби шлунка та перспективи використання засобів біологічної терапії. *Сучасні медичні технології*. **2023**;2(57):58–66. DOI: https://doi.org/10.34287/MMT.2(57).2023.10
28. Koshurba IV, Chyzh MO, Hladkykh FV, Komorovskyi RR, Marchenko MM. Role of cryopreserved placenta extract in prevention and treatment of paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Scripta Medica*. **2023**;54(2):133–9. DOI: https://doi.org/10.5937/scriptamed54-44663
29. Кошурба ІВ, Гладких ФВ, Чиж МО. Оцінка антиульцерогенного ефекту кріоконсервованого екстракту плаценти на моделі спиртово-преднізолонового ураження шлунка. *Медична наука України*. **2022**;18(2):3–9. DOI: https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2022.01
30. Кошурба ІВ, Гладких ФВ, Чиж МО. Вплив кріоекстракту плаценти на стан білково-ліпідного обміну в слизовій оболонці шлунка за експериментальної стрес-індукованої виразки. *Східноукраїнський*

медичний журнал. **2022**;10(2):155–64. DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(2):155-164

31. Кошурба ІВ, Чиж МО, Гладких ФВ. Гастропротекторна дія кріоконсервованого екстракту плаценти за профілактичного режиму застосування. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. **2022**;1(63):20–25. DOI: https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.65.4
32. Кошурба ІВ, Гладких ФВ, Чиж МО. Порівняльна характеристика противиразкової активності кріоекстракту плаценти за різних режимів застосування в експерименті. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. **2022**;2(2):65–70. DOI: https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.2.65
33. Кошурба ІВ. Гепатозахисна дія кріоекстракту плаценти при тетрахлорметановому ураженні печінки. *Східноукраїнський медичний журнал*. **2022**;10(4):333–341. DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):333-341
34. Кошурба ІВ, Гладких ФВ, Чиж МО. Характеристика цитопротективної дії на слизову оболонку шлунка кріоконсервованого екстракту плаценти в умовах водно-імобілізаційного стресу. *Львівський медичний часопис*. **2022**;28(3–4):126–139. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2022.3-4.126
35. Chyzh M, Koshurba I, Hladkykh F. A study of antiulcer activity of cryoconserved placenta extract on the model of alcohol / predisolone-induced stomach lesions. *Cryobiology*. **2022**;107(67):164–5. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2022.11.216
36. Чиж МО, Кошурба ІВ, Гладких ФВ. Кріоекстракт плаценти – перспективний противиразковий засіб: результати власних досліджень. *Матеріали Міжнародної наукової конференції «Медицина та охорона здоров'я у сучасному суспільстві: актуальні питання та сучасні аспекти»*, 2022 Листопад 3–4; Ченстохова (Польща): Полонійна

академія в Ченстохові; **2022**, с. 78–82. DOI: https://doi.org/10.30525/978-9934-26-260-9-22

37. Chyzh M, Koshurba I. Comparative evaluation of antiulcerogenic action of cryoconserved placenta extract under different modes of introduction. *Проблеми кріобіології і кріомедицини*. **2022**; 32 (4): 310. DOI: https://doi.org/10.15407/cryo32.04.310a.
38. Koshurba I. Experimental evaluation of antiulcer activity the prophylactic use of placenta cryoextract on model of ethanol-prednisolone gastric lesion. *Abstract book of the scientific-practical conference with international participation «Young science 4.0»*; 2022 May 30; Kyiv: Shupyk National University of Health of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; **2022**, p. 34. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.6580979
39. Кошурба ІВ, Гладких ФВ, Чиж МО. Енергостабілізуюча дія на епітелій слизової оболонки шлунка превентивного застосування кроіоекстракту плаценти за стрес-індукованого ульцерогенезу. *Матеріали IX науково-практичної конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»*; 2022 Вересень 23; Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України); **2022**, с. 150–151. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7125310
40. Кошурба ІВ, Чиж МО, Гладких ФВ. Естрогенна детермінація гепатотропної дії кріоекстракту плаценти на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки та трикомпонентної противиразкової терапії в експерименті. *Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Молодіжна наука заради миру та розвитку», присвячена Всесвітньому дню науки*; 2022 Листопад 9–11; Чернівці: Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича МОН України; **2022**, с. 69–72. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7495003

41. Кошурба ІВ, Гладких ФВ, Чиж МО. Дослідження противиразкової активності кріоекстракту плаценти при серотоніновому ульцерогенезі. *Матеріали І науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки»*; 2022 Листопад 17; Харків: Харківський національний медичний університет МОЗ України; **2022**, с. 112–122. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7391288

42. Кошурба ІВ, Чиж МО, Гладких ФВ. Вивчення противиразкової дії кріоекстракту палаценти на моделі водно-іммобілізаційного стресу за K.Y. Takagi. *Матеріали V науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція»*; 2022 Листопад 17; Харків: Національний фармацевтичний університет МОЗ України; **2022**, с. 201–202. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7382216

43. Koshurba IV, Hladkykh FV. Preclinical study of gastroprotective action of cryopreserved placenta extract. *Abstracts of International scientific interdisciplinary conference «ISIC–2022»*; 2022 November 23–24; Kharkiv: Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. **2022**. P. 88–89. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7404700

44. Кошурба ІВ, Гладких ФВ. Оцінка виразності цитопротективної дії кріоекстракту плаценти на моделі хронічної оцтовокислої виразки шлунка. *Тези за матеріалами XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»*; 2022 Листопад 24–25; Запоріжжя: Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України; **2022**, с. 102–3. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7424979

45. Кошурба ІВ. Характеристика гепатопротективної активності кріоекстракту плаценти при Д-галактозаміновому гепатиті. *Матеріали XIX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих науковців*

та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»; 2022 Грудень 15–16; Харків: Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна МОН України; **2022**, с. 189–90. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7570019

46. Кошурба ІВ. The study of lipid peroxidation and cytolytic processes after the administration of placenta cryoextract on the model of CCl_4-induced hepatitis. *Матеріали Міжвузівської конференції «Медицина третього тисячоліття»;* 2023 Лютий 13–15; Харків: Харківський національний медичний університет МОЗ України; **2023**, с. 332–4. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7694985
47. Кошурба ІВ, Гладких ФВ, Чиж МО. Оцінка ефективності застосування кріоекстракту плаценти для зниження гепатотоксичної дії парацетамолу. Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології»; 2023 Березень 24; Харків: Національний фармацевтичний університет МОЗ України; **2023**, с. 228–9. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7798579
48. Кошурба ІВ, Чиж МО, Гладких ФВ. Дослідження гепатопротективної дії кріоекстракту плаценти на моделі парацетамол-індукованого гепатиту. *Матеріали XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнарожною участю «Перший крок в науку – 2023»*; **2023** Квітень 21–22; Вінниця: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 2023, с. 609–10. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7884585
49. Кошурба ІВ, Гладких ФВ. Вплив кріоекстракту плаценти на стан шлункової секреції після кріоваготомії. Матеріали XX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих науковців та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»; 2023 Травня 25–26; Харків: Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна МОН України; **2023**, с. 59–60. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.8022286

50. Koshurba IV, Chyzh MO, Hladkykh FV. Characterization of the hepatoprotective activity of placenta cryoextract on liver lesions of various etiologies. *Abstract book of the Annual Conference of Young Scientists "Cold in Biology and Medicine – 2023"*; 2023 May 23-th; Kharkiv: Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; **2023**, p. 19. DOI: http://doi.org/10.5281/zenodo.7965341

51. Кошурба ІВ, Чиж МО, Гладких ФВ. Кріоекстракт плаценти – перспективний вітчизняний біотехнологічний препарат з гепатопротективною активністю. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «XI наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»: тези доп. (м. Дніпро, 14–15 червня 2023 р.,). Гастроентерологія*. **2023**;57(2):103. DOI: http://doi.org/10.5281/zenodo.8094628

52. Dadfar A, Edna TH. Epidemiology of perforating peptic ulcer: A population-based retrospective study over 40 years. *World Journal of Gastroenterology*. **2020**;26(35):5302–13. DOI: https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i35.5302

53. Narayanan M, Reddy KM, Marsicano E. Peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection. *Missouri Medicine*. **2018**;115:219–24.

54. Tarasconi A, Coccolini F, Biffl WL, Tomasoni M, Ansaloni L, Picetti E, et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World Journal of Emergency Surgery*. **2020**;15:3. DOI: https://doi.org/10.1186/s13017-019-0283-9

55. Soreide K, Thorsen K, Harrison EM, Bingener J, Moller MH, Ohene-Yeboah M, et al. Perforated peptic ulcer. *Lancet*. **2015**;386(10000):1288–98. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00276-7

56. Shah SC, Tepler A, Chung CP, Suarez G, Peek RM Jr, Hung A, et al. Host genetic determinants associated with *Helicobacter pylori* eradication

treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. **2021**;161(5):1443–59. DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.043

57. Datta De D, Roychoudhury S. To be or not to be: the host genetic factor and beyond in *Helicobacter pylori* mediated gastro-duodenal diseases. *World Journal of Gastroenterology*. **2015**;21:2883–95. DOI: https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i10.2883
58. Dorr JA, Majolo F, Bortoluzzi L, de Vargas EZ, Silva J, Pasini M, et al. Antiulcerogenic potential of the ethanolic extract of ceiba speciosa (*A. St.-Hil.*) ravenna evaluated by *in vitro* and *in vivo* studies. *International Journal of Molecular Sciences*. **2022**;23(24):15634. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms232415634
59. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiological Reviews*. **2019**;88:1547–1565. DOI: https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2008
60. Szabo S, Yoshida M, Filakovszky J, Juhasz G. "Stress" is 80 years old: from Hans Selye original paper in 1936 to recent advances in GI ulceration. *Current Pharmaceutical Design*. **2017**;23(27):4029-4041. DOI: https://doi.org/10.2174/1381612823666170622110046
61. Malfertheiner P, Schulz C. Peptic ulcer: Chapter Closed? *Journal of Digestive Diseases*. **2020**;38:112–6. DOI: https://doi.org/10.1159/000505367
62. Kempenich JW, Sirinek KR. Acid peptic disease. *Surgical Clinics of North America*. **2018**;98(5):933–44. DOI: https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.06.003
63. Dunlap JJ, Patterson S. Peptic ulcer disease. *Gastroenterology Nursing*. **2019**;42(5):451–4. DOI: https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000478
64. Hollander F. The two-component mucous barrier; its activity in protecting the gastroduodenal mucosa against peptic ulceration. *Archives of Internal Medicine*. **1954**;93(1):107–20. DOI: https://doi.org/10.1001/archinte.1954.00240250117009

65. Davenport HW. A history of gastric secretion and digestion: experimental studies to 1975. Springer; New York: 1992. 432 p.
66. Cozanitis DA. Heinrich Irenaeus Quincke (1842–1922): the Nobel Prize but for the problem of age. *La Presse Médicale*. **2013**;42:464–70. DOI: https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.08.004
67. Fatovic-Ferencic S, Banic M. No acid, no ulcer: Dragutin (Carl) Schwarz (1868–1917), the man ahead of his time. *Journal of Digestive Diseases*. **2011**;29(5):507–10. DOI: https://doi.org/10.1159/000334384
68. Bergmann G. Ulcus duodeni und vegetatives nerve system. *Berliner Klinische Wochenschrift*. **1913**;50:2374.
69. Karsner H. The pathology of peptic ulcer of the stomach. *Journal of the American Medical Association*. **1925**;85:1376–80.
70. Massarrat S. Georg Ernst Konjetzny, German surgeon of the 20th century: a great pioneer who suggested the bacterial genesis of gastritis and its relationship to peptic ulcer and gastric cancer. *The American Journal of Gastroenterology*. **2003**;98(8):1899–900. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07609.x
71. Alexander F. Fundamental concepts of psychosomatic research: psychogenesis, conversion, specificity. *Psychosomatic Medicine*. **1943**;5:205–10.
72. Danylyak O, Marinets SA, Zayachkivska O. The evolution of stress conception: from Hans Selye to modern achievements. *Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*. **2016**;280:27–40. DOI: https://doi.org/10.25040/ntsh2016.01.027
73. Shay H, Sun DC. Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer In: Bockus HL. Gastroenterology. Philadelphia-London, **1968**;1:420–65.
74. Ivanov VA, Bykov KM, Kurtsin IT. Corticovisceral theory in pathogenesis of peptic ulcer. *Journal of higher nervous activity*. **1967**;4:305–10.

75. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*. **2014**;20(18):5191–204. DOI: https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5191

76. Mladenova I. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* Infection. *Journal of Clinical Medicine*. **2021**;10(16):3473. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm10163473

77. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. **1983**;1(8336):1273–5. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)92719-8

78. Hooi JK, Lai WY, Ng WK, Suen MM, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. **2017**;153:420–9. DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022

79. Kim HU. Diagnostic and treatment approaches for refractory peptic ulcers. *Clinical Endoscopy*. **2015**;48(4):285–90. DOI: https://doi.org/10.5946/ce.2015.48.4.285

80. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. **2018**;3(4):231–41. DOI: https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30037-2

81. Tarasconi A, Coccolini F, Biffl WL, Tomasoni M, Ansaloni L, Picetti E, et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World Journal of Emergency Surgery*. **2020**;15:3. DOI: https://doi.org/10.1186/s13017-019-0283-9

82. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI / Florence consensus report. *Gut*. **2022**:gutjnl-2022-327745. DOI: https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745

83. Yang JC, Lu CW, Lin CJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: current status and future concepts. *World Journal of Gastroenterology*. **2014**;20(18):5283–93. DOI: https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5283

84. Siddique O., Ovalle A., Siddique A.S., Moss S.F. Helicobacter pylori infection: An update for the internist in the age of increasing global antibiotic resistance. *The American Journal of Medicine*. **2018**;131:473–9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.12.024

85. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V / Florence consensus report. *Gut*. **2017**;66:6–30. DOI: https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288

86. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. Acg clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *The American Journal of Gastroenterology*. **2017**;112:212–39. DOI: https://doi.org/10.1038/ajg.2016.563

87. Chen PY, Wu MS, Chen CY, Bair MJ, Chou CK, Lin JT, et al. Taiwan gastrointestinal disease and *Helicobacter* consortium systematic review with meta-analysis: the efficacy of levofloxacin triple therapy as the first- or second-line treatments of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. **2016**;44:427–37. DOI: https://doi.org/10.1111/apt.13712

88. Shiota S, Reddy R, Alsarraj A, El-Serag HB, Graham DY. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* among male united states veterans. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. **2015**;13:1616–24. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.02.005

89. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: Evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. **2014**;12:177–86. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.05.028

90. Fallone CA, Chiba N, Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology*. **2016**;151:51–69. DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.04.006

91. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut*. **2016**;65:870–8. DOI: https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311019

92. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. **2012**;35:209–21. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04937.x

93. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. **2018**;155(5):1372–82. DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.007

94. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, et al. Second Asia-pacific consensus guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. **2009**;24(10):1587–600. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05982.x

95. World Gastroenterology Organisation Global Guideline: *Helicobacter pylori* in developing countries. *Journal of Clinical Gastroenterology*. **2011**;45(5):383–8. DOI: https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31820fb8f6

96. Malfertheiner P, Megraud F, Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. European Helicobacter study group. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV / Florence Consensus Report. *Gut*. **2012**;61(5):646–64. DOI: https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302084

97. Chey WD, Wong BC. Practice parameters committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *The American Journal of Gastroenterology*. **2007**;102(8):1808–25. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01393.x

98. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: a cmprehensive review. *Gut Liver*. **2017**;11(1):27–37. DOI: https://doi.org/10.5009/gnl15502

99. Spechler SJ. Proton pump inhibitors: what the internist needs to know. *Medical Clinics of North America*. **2019**;103:1–14. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.08.001

100. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. **2015**;10:e0128004. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128004

101. Marcellin P, Kutala BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver International*. **2018**;38(Suppl. 1):2–6. DOI: https://doi.org/10.1111/liv.13682

102. Ray G. Management of liver diseases: Current perspectives. *World Journal of Gastroenterology*. **2022**;28(40):5818–26. DOI: https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i40.5818

103. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, et al. The epidemiology of cirrhosis in the United States: a population-based study. *Journal of Clinical Gastroenterology*. **2015**;49(8):690–6. DOI: https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000208

104. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *Journal of Hepatology*. **2008**;48(2):200–7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.09.010

105. Lewis DR, Chen HS, Cockburn MG, Wu XC, Stroup AM, Midthune DN, et al. Early estimates of SEER cancer incidence. *Cancer*. **2017**;123(13):2524–34. DOI: https://doi.org/10.1002/cncr.30630

106. Goldberg DS, Fallon MB. The art and science of giagnosing and treating lung and heart disease secondary to liver disease. Clinical *Gastroenterology and Hepatology*. **2015**;13(12):2118–27. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.04.024

107. Yang TJ, Dhanasekar K, Bhandari R, Muraleedharan D, Chirindoth SS, Kaur H, et al. Association of *Helicobacter Pylori* with development of peptic ulcer disease among cirrhotic patients: an evidence from population-based study. *Cureus*. **2021**;13(11):e19315. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.19315

108. Kamalaporn P, Sobhonslidsuk A, Jatchavala J, Atisook K, Rattanasiri S, Pramoolsinsap C. Factors predisposing to peptic ulcer disease in asymptomatic cirrhotic patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. **2005**;21(12):1459–65. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02507.x

109. Kirchner GI, Beil W, Bleck JS, Manns MP, Wagner S. Prevalence of *Helicobacter pylori* and occurrence of gastroduodenal lesions in patients with liver cirrhosis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. **2011**;4(1):26–31.

110. D'Amico G, De Franchis R. Cooperative itudy ıroup. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. **2003**;38(3):599–612. DOI: https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50385

111. Chemych MD, Lyshnevska AH, Ivakhiv OL. Chronic viral hepatitis in Ukraine. Peculiarities of their course. *Problems. Problems of infectious diseases in the practice of an internist: modern aspects: materials of the All-Ukrainian scientific and practical conference. Sumy: Sumy State University*. **2019**:141–5.

112. Railyan MV, Chumachenko TO, Makarova VI, Semishev VI. Acute hepatitis of unknown etiology: the task of epidemiological surveillance in

Ukraine in modern conditions. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. **2022**;7(37):21–6. DOI: https://doi.org/10.26693/jmbs07.03.021

113. Babinets LS. Current provisions of the European (Finnish) clinical protocol for the management of patients with viral hepatitis in the practice of primary doctors and lecturers. *Modern gastroenterology*. **2020**;6:52–9. DOI: https://doi.org/10.30978/MG-2020-6-52
114. Cavalieri ML, D'Agostino D. Drug-, herb- and dietary supplement-induced liver injury. *Archivos Argentinos de Pediatria*. **2017**;115(6):397–403. DOI: https://doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e397
115. Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ. Drug induced liver injury: an update. *Archives of Toxicology*. **2020**;94(10):381–407. DOI: http://doi.org/10.1007/s00204-020-02885-1
116. Palmer M, Regev A, Lindor K, Avigan MI, Dimick-Santos L, Treem W, et al. Consensus guidelines: best practices for detection, assessment and management of suspected acute drug-induced liver injury occurring during clinical trials in adults with chronic cholestatic liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. **2020**;51(1):90–109. DOI: https://doi.org/10.1111/apt.15579
117. Матвєєв АВ. Гепатопротектори. Аналіз міжнародних досліджень з препаратам групи ліків для печінки. Сімферополь: Аріал, **2013**. 384 с.
118. Hofmann J, Hackl V, Esser H, Meszaros AT, Fodor M, Ofner D, et al. Cell-based regeneration and treatment of liver diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. **2021**;22(19):10276. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms221910276
119. Miyajima A, Tanaka M, Itoh T. Stem/progenitor cells in liver development, homeostasis, regeneration, and reprogramming. *Cell Stem Cell*. **2014**;14(5):561–74. DOI: https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.04.010

120. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. **2006**;126(4):663–76. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024
121. Neshat SY, Quiroz VM, Wang Y, Tamayo S, Doloff JC. Liver disease: induction, progression, immunological mechanisms, and therapeutic interventions. *International Journal of Molecular Sciences*. **2021**;22(13):6777. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22136777
122. Гладких ФВ, Чиж МО. Нестероїдні протизапальні засоби: сучасне уявлення про механізми ушкодження травного тракту, недоліки препаратів патогенетичного лікування та перспективи біологічної терапії НПЗЗ-індукованої езофагогастроентероколонопатії. *Гастроентерологія*. **2020**;4:253–266. DOI: https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714
123. Xia X, Chan KF, Wong GT, Wang P, Liu L, Yeung BP, et al. Mesenchymal stem cells promote healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related peptic ulcer through paracrine actions in pigs. *Science Translational Medicine*. **2019**;11(516):1–14. DOI: https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat7455
124. Гулевский АК, Абакумова ЕУ, Моисеева НН, Долгих ОЛ. Влияние фракции пуповинной крови (до 5 кДа) крупного рогатого скота на биохимические показатели крови при экспериментальной субхронической язве желудка крыс. *Український біохімічний журнал*. **2008**;80(2):120–7.
125. Gromova OA, Torshin IYu, Dibrova EA, Karimova IM, Gilels AV, Kustova EV. World-wide experience of the use of placental extracts: results of clinical and experimental studies. Review. *Plastic Surgery and Cosmetology*. **2011**;(3):385–576.
126. Takagi K, Okabe S, Saziki R. A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing. *Japanese*

Journal of Pharmacology. **1969**;19(3):418–26. DOI: http://doi.org/10.1254/jjp.19.418

127. Гріщенко ВІ, Морозова ТФ, Воротілін ОМ, Моісеєв ВО, Гольцев АМ, Грищенко ОВ, та ін. *Приготування та зберігання кріоконсервованої суспензії плаценти для клінічного використання (методичні рекомендації)*. Харків. **1997**. 19 с.
128. Гулида МО, Мирошниченко ЕВ, Берёзка НИ, Гарячий ЕВ. Применение экстракта плаценты в комплексном лечении больных ревматоидным артритом. *Експериментальна і клінічна медицина*. **2014**;1(62):168–71.
129. Капустянська АА. Застосування препарату «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» в комплексному лікуванні загострення подагричного артриту з метаболічним артритом. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медико-стоматологічної академії*. **2010**;10.2(30):54–8.
130. Насадюк ХМ. Біохімічна характеристика та підходи до застосування екстрактів плаценти в медичній практиці. *З турботою про жінку*. **2013**;4(43):54–6.
131. Розанова СЛ, Науменко ЕИ, Розанова ЕД, Нардид ОА. Изменение антиоксидантных свойств экстрактов плаценты человека после замораживания. *Проблемы криобиологии*. **2010**;20(3):288–95.
132. Shepitko KV. Application of cryopreserved placenta preparations in the small intestine pathologies in rats for their further use in exigent conditions. *Bulletin of problems biology and medicine*. **2019**;4(154):56–61. DOI: http://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-56-61
133. Шевченко НО, Сомова КВ, Воліна ВВ, Прокопюк ВЮ, Прокопюк ОС. Динаміка активності та тривалості функціонування кріоконсервованих кріоекстракту, клітин та фрагментів плаценти в організмі експериментальних тварин. *Morphologia.* **2016**;10(2):93–8.
134. Pan SY, Chan MK, Wong MB, Klokol D, Chernykh V. Placental therapy: An insight to their biological and therapeutic properties. *Journal of Medicine*

and Therapeutics. **2017**;1(3):1–6. DOI: http://doi.org/10.15761/JMT.1000118

135. Грищенко НГ, Грищенко ВИ, Смольянинова ЕИ, Чернишенко ЛГ, Волкова НА. Влияние криоэкстракта плаценты на индукцию суперовуляции у лабораторных мышей с хроническим воспалением яичников. *Проблеми кріобіології*. **2010**;20(3):327–37.
136. Луценко НС, Прокопюк ОС, Бондаренко ИА, Гераскина ЛР, Евтарева ИА. Применение криоконсервированной плацентарной ткани при изоиммунизации беременных женщин. *Проблемы криобиологии*. **2008**;18(3):316–8.
137. Прокопюк ВЮ, Трифонов ВЮ, Прокопюк ОС, Черемський АК, Зуб ЛІ. Клінічна ефективність прегравідарної підготовки жінок з антифосфоліпідним синдромом. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. **2011**;(2):78–81.
138. Рєпін МВ, Марченко ЛМ, Говоруха ТП, Васькович АМ, Строка ВІ, Кондаков ІІ та ін. Вплив попереднього введення кріоекстрактів плаценти різного походження на морфофункціональний стан нирок щурів при моделюванні гострої ниркової недостатності. *Експериментальна і клінічна медицина*. **2017**;2(75):37–43.
139. Ковалев ГА, Высеканцев ИП, Ищенко ИО, Абрафикова ЛГ, Олефиренко АА, Сандомирский БП. Влияние криоконсервированной сыворотки кордовой крови и экстракта плаценты на заживление холодовых ран. *Проблемы криобиологии и криомедицины*. **2015**;25(1):57–66.
140. Лихицкий АА. Влияние криоконсервированной плацентарной ткани на остеогенез в эксперименте при переломе нижней челюсти. *Клінічна стоматологія*. **2016**;1(14):37–41.
141. Гладких ФВ, Чиж МО. Антиульцерогенна дія кріоконсервованого екстракту плаценти та ефект впливу низьких температур при ушкодженні травного тракту диклофенаком натрію в експерименті.

Східноукраїнський медичний журнал. **2021**;9(3);284–94. DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(3):284-294

142. Гладких ФВ, Вернигородський СВ, Чиж МО. Характеристика механізмів цитопротективної активності кріоконсервованого екстракту плаценти за даними морфологічних та біохімічних досліджень слизової оболонки шлунка в експерименті. *Медична наука України*. **2021**;17(4): 3–9. DOI: https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2021.01
143. Hladkykh FV. Gastrocytoprotective properties of cryopreserved placenta extract in combined action of low temperatures and inhibition of cyclooxygenase. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. **2022**;39(1):48–56. DOI: https://doi.org/10.5937/afmnai39-33036
144. Hladkykh FV. Experimental study of the antiulcer effect of cryopreserved placenta extract on a model of acetylsalicylic acid-induced ulcerogenesis. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. **2021**;35(2):89–94. DOI: https://doi.org/10.2478/cipms-2022-0017
145. Гладких ФВ. Нестероїдні протизапальні засоби: терапевтичні та небажані ефекти, шляхи їх оптимізації. Вінниця: Твори; **2022**. 216 с. DOI: https://doi.org/10.46879/2022.1
146. Стефанов ОВ, ред. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації. Київ: Авіцена; **2001**. 527 с.
147. Vogel HG. ed. Drug discovery and evaluation: pharmacological assays Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; **2008**. 2071 p.
148. Рыболовлев ЮР, Рыболовлев РС. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. *Доклады АН СССР*. **1979**;247(6):1513–6.
149. Xie W, Huang X, Chen R, Chen R, Li T, Wu W, et al. Esomeprazole alleviates the damage to stress ulcer in rats through not only its antisecretory effect but its antioxidant effect by inactivating the p38 MAPK and NF-κB signaling pathways. *Drug Design, Development and Therapy*. **2019**;22(13):2969–84. DOI: http://doi.org/10.2147/DDDT.S193641

150. Weiner H. Use of animal models in peptic ulcer disease. *Psychosomatic Medicine*. **1996**;58(6):524–45.
151. Takagi K, Kasuya Y, Watanabe K. Studies on the drugs for peptic ulcer. A reliable method for producing stress ulcer in rats. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. **1964**;25(4):465–72.
152. Takagi K, Okabe S. The effects of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer. *Japanese Journal of Pharmacology*. **1968**;19:9–19.
153. Chyzh M, Belozorov I, Aschabov D, Komyshanchenko D, Globa V, Marchenko L, et al. Cryosurgical method for nervus vagus ablation in experimental studies. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. **2020**;30(1):90–8. DOI: https://doi.org/10.15407/cryo30.01.090
154. Simons CT, Kulchitsky VA, Sugimoto N, Homer LD, Szekely M, Romanovsky AA. Signaling the brain in systemic inflammation: which vagal branch is involved in fever genesis? *American Physiological Society Journal*. **1998**;275(1):63–8. DOI: https://doi.org/10.1152/ajpregu.1998.275.1.R63
155. Шанайда МІ, Олещук ОМ, Лихацький ПГ, Кернична ІЗ. Дослідження гепатопротекторної активності рідкого екстракту трави Чаберу садового при тетрахлорметановому гепатиті. *Фармацевтичний часопис*. **2017**;2:91–7. DOI: https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.2.7899
156. Годован ВВ, Кресюн ВЙ. Галактозаміновий гепатит як модель вивчення морфофункціональних порушень клітинних мембран. *Одеський медичний журнал*. **2005**;3:11–5.
157. Посохова КА, Вольська АС. Профілактика гепатотоксичної дії парацетамолу за допомогою тіотриазоліну та ацетилцистеїну. *Український біофармацевтичний журнал*. **2012**;5–6:134–8.
158. Рикало НА. Експериментальна модель хронічного тетрахлорметан-індукованого гепатиту та цирозу печінки у нестатевозрілих щурів.

Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. **2009**;9(2):116–8.

159. Підгірний ВВ. Гепатотоксичні прояви лансопразолу, метронідазолу і кларитроміцину в експерименті. *Медична хімія*. **2007**;9(2):74–7.
160. Aloisi AM. Ceccarelli I, Fiorenzani P. Gonadectomy affects hormonal and behavioral responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **2003**;1007:232–7. DOI: https://doi.org/10.1196/annals.1286.022
161. Joshi SA, Shaikh S, Ranpura S, Khole VV. Postnatal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization. *Reproduction*. **2003**;125(4):3495–507. DOI: https://doi.org/10.1530/rep.0.1250495
162. Ali BH, Ben Ismail TH, Basir AA. Sex difference in the suspectibility of rats to gentamicin nephrotoxicity: influence of gonadectomy and hormonal replacement therapy. *Indian Journal of Pharmacology*. **2001**;33:369–73.
163. Yuzurihara M, Ikarashi Y, Noguchi M, Kase Y. Involvement of calcitonin gene-related peptide in elevation of skin temperature in castrated male rats. *Urology*. **2003**;62(5):947–51. DOI: https://doi.org/10.1016/s0090-4295(03)00587-9
164. Гладких ФВ, Степанюк НГ, Вернигородський СВ. Макро- та мікроскопічне дослідження впливу 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлориду (вінборону) на гастротоксичність ібупрофену за умов експериментального ревматоїдного артриту у щурів. *Path of Science*. **2017**;10:7001–18. DOI: http://dx.doi.org/10.22178/pos.27-8
165. Гладких ФВ, Степанюк НГ. Дослідження шлункової секреції у щурів з ад'ювантним артритом на тлі застосування ібупрофену та його комбінації з вінбороном. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. **2016**;3(49):34–40.

166. Asakawa T, Matsushita S. coloring condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids*. **1980**;15(3):137–40.
167. Aebi H. Catalase *in vitro*. *Methods in Enzymology*. **1984**;105:121–6. DOI: https://doi.org/10.1016/s0076-6879(84)05016-3
168. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. **1988**;1:16–9.
169. Чевари С, Чаба, Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. *Лабораторное дело*. **1985**;11:678–81.
170. Камышников ВС. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. МЕДпресс-информ; **2009**. 896 с.
171. Beutler ED, Duron Q, Kelly BM. A colorimetric method for the determination of serium glutamic oxalatic and glutaminic pynovic transaminases. *Journal Laboratories Clinical Medicine*. **1963**;61(5):882.
172. Гула НМ, Косякова ГВ, Бердишев АГ. Вплив N-стеароїлетаноламіну на NO-синтазний шлях генерації оксиду азоту в аорті та серці щурів із стрептозотоциніндукованим діабетом. *Український біохімічний журнал*. **2007**;79(5):153–8.
173. Сумбаев ВВ, Ясинская ИМ. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге. *Современые проблемы токсикологии*. **2000**;3:3–7.
174. Atkinson DE. Citrate and citrate cycle in regulation of energy metabolism. The metabolic roles of citrate. London and New Jork, **1968**:23–40.
175. Reitman S, Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *American Journal of Clinical Pathology*. **1957**;28(1):56–63.
176. Szasz G. A kinetic photometric method for serum γ-glutamyltransferase. *Clinical Chemistry*. **1969**;15(2):124–36.

177. Szasz G. New substrates for measuring gamma-glutamyl transpeptidase activity. *Zeitschrift für Klinische Chemie und Klinische Biochemie*. **1974**;12(5):228–33.
178. Дубинина ЕЕ, Бурмистров СО, Ходов ДА. Поротов ИГ. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, методы её определения. *Вопросы медицинской химии*. **1995**;41(1):24–6.
179. Bligh EG, Dyer WI. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Canadian Journal of Biochemistry and Physiology*. **1959**;37(8):911–7.
180. Svetashev VI, Vaskovsky VE. A simplified technique for thin layer microchromatography of lipids. *Journal of Chromatography*. **1972**.67:376–8.
181. Vaskovsky VE, Kostetsky EY, Vasendin IM. A universal reagent for phospholipid analysis. *Journal of Chromatography*. **1975**:114:129–41.
182. Bessey OA, Lowry OH, Brock MJ. A method for the rapid determination of alkaline phosphate with five cubic millimeters of serum. *The Journal of Biological Chemistry*. **1946**;164:321–329.
183. Tokuda K. Tanimoto K. New method of measuring serum bilirubin using vanadic acid. *Japanese Journal of Clinical Chemistry*. **1993**;22(2):116–22.
184. Vink KL, Schuurman W, van Gansewinkel R. Use of the caffeine reagent in direct spectrophotometry of bilirubin. *Clinical Chemistry*. **1986**;32(7):1389–93.
185. Talke H, Schubert G. E. Enzymatic urea determination in the blood and serum in Warburg optical test. *Klinische Wochenschrift*. **1965**;41:174–5.
186. Jaffe M. Concerning both the precipitation caused in normal urine by picric acid and a new reaction with creatinine. *Zeitschrift Fuer Physiologische Chemie*. **1886**;10:391–400.
187. Боднар ЯЯ, Романюк АМ. Патоморфологія. Тернопіль: Укрмедкнига. 2009; 495 с.

188. Зербіно ДД, Багрій ММ, Боднар ЯЯ, Діброва ВА. Патоморфологія та гістологія: фундаментальний атлас. Вінниця: Нова Книга. 2014; 800 с.
189. Zar JH. Biostatistical analysis (5 ed.). Prentice-Hall, Englewood. **2014**; 960 p.
190. Tripathy JP. Secondary data analysis: ethical issues and challenges. Iranian Journal of Public Health. **2013**;42(12):1478–9.
191. Yan F, Robert M, Li Y. Statistical methods and common problems in medical or biomedical science research. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. **2017**;9(5):157–63.
192. Западнюк ИП, Западнюк ВИ, Захария ЕА, ред. Лабораторные животные: разведение, содержаний использование в эксперименте. Київ: Вища школа; **1983**. 383 с.
193. Олещук ОМ, Чорномидз АВ. Значення системи оксиду азоту у функціонуванні шлунка в нормі та при патології. *Медична та клінічна хімія*. **2016**;18(2):84–95. DOI: https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i2.6679
194. Radi R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **2018**;115(23):5839–48. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1804932115
195. Sies H. Oxidative eustress: On constant alert for redox homeostasis. *Redox Biology*. **2021**;41:101867. DOI: https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101867
196. Ramos-Martín F, D'Amelio N. Biomembrane lipids: When physics and chemistry join to shape biological activity. *Biochimie*. **2022**;203:118–38. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biochi.2022.07.011
197. Nyholm TK. Lipid-protein interplay and lateral organization in biomembranes. *Chemistry and Physics of Lipids*. **2015**;189:48–55. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2015.05.008
198. Zhu W, Fung PC. The roles played by crucial free radicals like lipid free radicals, nitric oxide, and enzymes NOS and NADPH in CCl_4-induced acute

liver injury of mice. Free Radical Biology and Medicine. **2000**;29(9):870–80. DOI: https://doi.org/10.1016/s0891-5849(00)00396-8

199. Chang SN, Kim SH, Dey DK, Park SM, Nasif O, Bajpai VK, et al. 5-O-Demethylnobiletin Alleviates CCl_4-induced acute liver injury by equilibrating ROS-mediated apoptosis and autophagy induction. *International Journal of Molecular Sciences*. **2021**;22(3):1083. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22031083.
200. Badmus OO, Hillhouse SA, Anderson CD, Hinds TD, Stec DE. Molecular mechanisms of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD): functional analysis of lipid metabolism pathways. *Clinical Science*. **2022**;136(18):1347–66. DOI: https://doi.org/10.1042/CS20220572
201. Lee TH, Kim WR, Poterucha JJ. Evaluation of elevated liver enzymes. *Clinical Liver Disease*. **2012**;16(2):183–98. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.03.006
202. Neuman MG, Malnick S, Chertin L. Gamma glutamyl transferase - an underestimated marker for cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **2020**;23(1):65–74. DOI: https://doi.org/10.18433/jpps30923
203. Hoekstra LT, de Graaf W, Nibourg GA, Heger M, Bennink RJ, Stieger B, van Gulik TM. Physiological and biochemical basis of clinical liver function tests: a review. *Annals of Surgery*. **2013**;257(1):27–36. DOI: https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31825d5d47
204. Floreani A, Bizzaro D, Shalaby S, Taliani G, Burra P; Special Interest Group Gender in Hepatology of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). Sex disparity and drug-induced liver injury. *Digestive and Liver Disease*. **2023**;55(1):21–8. DOI: https://doi.org/10.1016/j.dld.2022.06.025
205. Amacher DE. Female gender as a susceptibility factor for drug-induced liver injury. *Human & Experimental Toxicology*. **2014**;33(9):928–39. DOI: https://doi.org/10.1177/0960327113512860

206. Zivna H, Zivny P, Vokurkova D, Svejkovska K, Palicka V. The effect of chronic iron losses on liver regeneration in male and female rats. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky*. **2010**;154(2):153–8. DOI: https://doi.org/10.5507/bp.2010.023

207. Thorgersen EB, Barratt-Due A, Haugaa H, Harboe M, Pischke SE, Nilsson PH, et al. The role of complement in liver injury, regeneration, and transplantation. *Hepatology*. **2019**;70(2):725–36. DOI: https://doi.org/10.1002/hep.30508

208. Forbes SJ, Newsome PN. Liver regeneration – mechanisms and models to clinical application. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. **2016**;13(8):473–85. DOI: https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.97

209. Пентюк НО. Вплив гіпергомоцистеїнемії на формування CCl_4-індукованого фіброзу печінки у щурів. Сучасна гастроентерологія. **2009**;5(46):33–7.

210. Najm WI. Peptic ulcer disease. *Primary Care*. **2011**;38(3):383–94. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pop.2011.05.001

211. Greenwood-Van Meerveld B, Johnson AC, Grundy D. Gastrointestinal physiology and function. *Handbook of Experimental Pharmacology*. **2017**;239:1–16. DOI: https://doi.org/10.1007/164_2016_118

212. Yeo SH, Yang CH. Peptic ulcer disease associated with *Helicobacter pylori* infection. *The Korean Journal of Gastroenterology*. **2016**;67(6):289–99. DOI: https://doi.org/10.4166/kjg.2016.67.6.289

213. Saeed M, Bass S, Chaisson NF. Which ICU patients need stress ulcer prophylaxis? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. **2022**;89(7):363–7. DOI: https://doi.org/10.3949/ccjm.89a.21085

214. Ray A, Gulati K, Henke P. Stress gastric ulcers and cytoprotective strategies: perspectives and trends. *Current Pharmaceutical Design*. **2020**;26(25):2982–90. DOI: https://doi.org/10.2174/1381612826666200521143203

215. Law LS, Lo EA, Yeoh SF. Stress ulcer prophylaxis for ICU patients. Journal of the American Medical Association. **2020**;324(1):101–2. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2020.6759

216. Wijaya D, Suharjono, Matulatan F, Padolo E. Analysis of stress ulcer prophylaxis drug regimentation in surgical patients. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. **2021**;32(4):645–9. DOI: https://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0428

217. Harhay MO, Young PJ, Shankar-Hari M. Could stress ulcer prophylaxis increase mortality in high-acuity patients? *Intensive Care Medicine*. **2020**;46(4):793–5. DOI: https://doi.org/10.1007/s00134-020-05959-x

218. Young PJ; PEPTIC investigators. Stress ulcer prophylaxis for ICU patients-reply. *Journal of the American Medical Association*. **2020**;324(1):102–3. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2020.6768

219. Ascenzi P, di Masi A, Sciorati C, Clementi E. Peroxynitrite-an ugly biofactor? *Biofactors*. **2010**;36(4):264–73. DOI: https://doi.org/10.1002/biof.103

220. Speckmann B, Steinbrenner H, Grune T, Klotz LO. Peroxynitrite: From interception to signaling. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. **2016**;595:153–60. DOI: https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.06.022

221. Haastrup PF, Thompson W, Sondergaard J, Jarbol DE. Side effects of long-term proton pump inhibitor use: a review. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. **2018**;123(2):114–21. DOI: https://doi.org/10.1111/bcpt.13023

222. Jacobi A, Tran NM, Yan W, Benhar I, Tian F, Schaffer R, et al. Overlapping transcriptional programs promote survival and axonal regeneration of injured retinal ganglion cells. *Neuron*. **2022**;110(16):2625–45. DOI: https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.06.002

223. Uyeda A, Muramatsu R. Molecular mechanisms of central nervous system axonal regeneration and remyelination: a review. *International Journal of Molecular Sciences.* **2020**;21(21):8116. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms21218116

224. Scheib J, Hoke A. Advances in peripheral nerve regeneration. Nature *Reviews Neurology*. **2013**;9(12):668–76. DOI: https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.227

225. Abdualmjid RJ, Sergi C. Hepatotoxic botanicals – an evidence-based systematic review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **2013**;16(3):376–404. DOI: https://doi.org/10.18433/j36g6x

226. Mohi-Ud-Din R, Mir RH, Sawhney G, Dar MA, Bhat ZA. Possible pathways of hepatotoxicity caused by chemical agents. *Current Drug Metabolism*. **2019**;20(11):867–79. DOI: https://doi.org/10.2174/1389200220666191105121653

227. Clinton JW, Kiparizoska S, Aggarwal S, Woo S, Davis W, Lewis JH. Drug-induced liver injury: highlights and controversies in the recent literature. *Drug Safety*. **2021**;44(11):1125–49. DOI: https://doi.org/10.1007/s40264-021-01109-4

228. Weber LW, Boll M, Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. *Critical Reviews in Toxicology*. **2003**;33(2):105–36. DOI: https://doi.org/10.1080/713611034

229. Said ES, Mohammed AH, Ali HM, Babiker AY, Alnughaymishi R, Althaqeel NZ, et al. Evaluation of hepatoprotective effect of Nebivolol and sodium copper Chlorophyllin on CCl_4-induced hepatotoxicity in mice. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. **2022**;26(5):1717–28. DOI: https://doi.org/10.26355/eurrev_202203_28241

230. Koff RS, Connelly LJ. Modification of the hepatotoxicity of D-galactosamine in the rat by cycloheximide. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. **1976**;151(3):519–22. DOI: https://doi.org/10.3181/00379727-151-39248

231. Kemelo MK, Wojnarova L, Kutinova Canova N, Farghali H. D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced hepatotoxicity downregulates sirtuin 1 in rat liver: role of sirtuin 1 modulation in hepatoprotection.

Physiological Research. **2014**;63(5):615–23. DOI: https://doi.org/10.33549/physiolres.932761

232. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. **2019**;43(2):181–93. DOI: https://doi.org/10.1002/jpen.1451
233. Чекман ІС, Поготова ГА, Небесна ТЮ, та ін. Квантово-фармакологічне дослідження антиоксидантних властивостей силімарину. *Український біофармацевтичний журнал*. **2014**;(2):24–8.
234. Avelar CR, Pereira EM, Farias Costa PR, Jesus RP, Oliveira LPM. Effect of silymarin on biochemical indicators in patients with liver disease: Systematic review with meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. **2017**;23(27):5004–17. DOI: https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i27.5004
235. Leong RW, Chan FK. Drug-induced side effects affecting the gastrointestinal tract. *Expert Opinion on Drug Safety*. **2006**;5(4):585–92. DOI: https://doi.org/10.1517/14740338.5.4.585
236. Zuckerman JM, Qamar F, Bono BR. Macrolides, ketolides, and glycylcyclines: azithromycin, clarithromycin, telithromycin, tigecycline. *Infectious Disease Clinics of North America*. **2009**;23(4):997–1026, DOI: https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.06.013
237. Shamberg L, Vaziri H. Hepatotoxicity of Inflammatory Bowel Disease Medications. *Journal of Clinical Gastroenterology*. **2018**;52(8):674–84. DOI: https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001084
238. Kancherla D, Gajendran M, Vallabhaneni P, Vipperla K. Metronidazole induced liver injury: a rare immune mediated drug reaction. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*. **2013**;2013:568193. DOI: https://doi.org/10.1155/2013/568193
239. Palmisano BT, Zhu L, Stafford JM. Role of estrogens in the regulation of liver lipid metabolism. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. **2017**;1043:227–56. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-70178-3_12
240. Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, Fairweather D, Win S, Than TA, et al. Sex differences in nonalcoholic fatty liver disease: state of the art and identification of research gaps. *Hepatology*. **2019**;70(4):1457–69. DOI: https://doi.org/10.1002/hep.30626

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті у рецензованих фахових періодичних виданнях України, включених до міжнародної наукометричної бази Scopus

1. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ, Чиж МО. Модуляція ліпопероксидації та енергетичного обміну в слизовій оболонці шлунка як механізм активності кріоекстракту плаценти в загоєнні стрес-індукованого ерозивно-виразкового ушкодження. *Гастроентерологія*. 2022; 56 (3): 149–155. DOI: https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.503. Режим доступу: https://gastro.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/503 (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: аналіз літературних даних, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – збір, аналіз та інтерпретація даних; Чижа М.О. – редагування рукопису статті. Видання входить до міжнародних наукометричних баз Scopus (Q4 за класифікацією Scimago Journal & Country Rank))*.
2. **Кошурба ІВ**, Чиж МО, Гладких ФВ, Бєлочкіна ІВ. Вплив кріоекстракту плаценти на метаболічний та функціональний стан печінки за D-галактозамінового гепатиту. *The Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2022; 6 (2): 64–74. DOI: https://doi.org/10.20535/ibb.2022.6.2.264774. Режим доступу: http://ibb.kpi.ua/article/view/264774. (*Особистий внесок здобувача становить 70,0 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків. Внесок співавторів: Чижа М.О. – редагування рукопису статті, загальне керівництво; Гладких Ф.В. – збір, аналіз та інтерпретація даних; Бєлочкіної І.В. – підбір*

літературних джерел, участь у редагуванні рукопису. Видання входить до міжнародних наукометричних баз Scopus (Q4 за класифікацією Scimago Journal & Country Rank)).

3. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ, Чиж МО, Бєлочкіна ІВ, Рубльова ТВ. Гепатотропні ефекти трикомпонентної противиразкової терапії та кріоекстракту плаценти: роль статевих чинників у ліпопероксидації. *Фізіологічний журнал*. 2022; 68 (5): 25–32. DOI: https://doi.org/10.15407/fz68.05.025. Режим доступу: https://fz.kiev.ua/index.php?abs=1931. (*Особистий внесок здобувача становить 70,0 % праці: концепція та дизайн роботи, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання тексту, формулювання висновків. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних; Чижа М.О. – редагування рукопису статті, загальне керівництво; Бєлочкіної І.В. – підбір літературних джерел, участь у редагуванні рукопису; Рубльова Т.В. – участь у статистичній обробці отриманих даних. Видання входить до міжнародних наукометричних баз Scopus (Q4 за класифікацією Scimago Journal & Country Rank))*.

4. **Кошурба ІВ**. Дослідження впливу кріоекстракту плаценти на процеси цитолізу та перекисного оксилення ліпідів за CCl_4-індукованого ураження печінки. *Сучасні медичні технології*. 2022; 54 (3): 46–54. DOI: https://doi.org/10.34287/MMT.3(54).2022.9. Режим доступу: https://zmapo-journal.com/index.php/journal/article/view/232 (*Видання входить до міжнародних наукометричних баз Scopus (Q4 за класифікацією Scimago Journal & Country Rank)*).

5. Гладких ФВ, **Кошурба ІВ**, Чиж МО. Характеристика антиульцерогенної активності кріоекстракту плаценти при гострому та хронічному ураженнях шлунка. *Сучасні медичні технології*. 2023; 1 (56): 62–68. DOI: https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.10. Режим доступу: https://zmapo-journal.com/index.php/journal/article/view/255 (*Особистий внесок здобувача становить 70,0 % праці: ідея та дизайн*

дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – збір, аналіз та інтерпретація даних; Чижа М.О. – редагування рукопису статті, загальне керівництво. Видання входить до міжнародних наукометричних баз Scopus (Q4 за класифікацією Scimago Journal & Country Rank)).

6. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ, Чиж МО, Марченко ММ, Бєлочкіна ІВ. Характеристика шлункової секреції після кріоденервації шлунка та застосування кріоекстракту плаценти. *The Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2023; 7 (1): 42–51. DOI: https://doi.org/10.20535/ibb.2023.7.1.280183. Режим доступу: http://ibb.kpi.ua/article/view/280183 (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: ідея дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – участь у зборі, аналізі та інтерпретації даних; Чижа М.О. – редагування рукопису статті, загальне керівництво; Марченко М.М. – підбір літературних джерел, участь у редагуванні тексту рукопису; Бєлочкіної І.В. – підбір літературних джерел, участь у редагуванні рукопису. Видання входить до міжнародних наукометричних баз Scopus (Q4 за класифікацією Scimago Journal & Country Rank))*.

7. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ, Чиж МО. Сучасні підходи до лікування виразкової хвороби шлунка та перспективи використання засобів біологічної терапії. *Сучасні медичні технології*. 2023; 2 (57): 58–66. DOI: https://doi.org/10.34287/MMT.2(57).2023.10 Режим доступу: https://zmapo-journal.com/index.php/journal/article/view/267 (*Особистий внесок здобувача становить 70,0 % праці: підбір літературних джерел, написання основного тексту, формулювання висновків. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – участь у зборі, аналізі та інтерпретації даних; Чижа М.О. – редагування рукопису статті, загальне*

керівництво. Видання входить до міжнародних наукометричних баз Scopus (Q4 за класифікацією Scimago Journal & Country Rank)).

Статті в іноземних рецензованих періодичних виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз Scopus або Web of Science Core Collection

8. **Koshurba IV**, Chyzh MO, Hladkykh FV, Komorovskyi RR, Marchenko MM. Role of cryopreserved placenta extract in prevention and treatment of paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Scripta Medica*. 2023; 54 (2): 133–9. DOI: https://doi.org/10.5937/scriptamed54-44663. Access: https://aseestant.ceon.rs/index.php/scriptamed/article/view/44663 (*Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: ідея та дизайн роботи, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання тексту. Внесок співавторів: Чижа М.О. – редагування рукопису статті, загальне керівництво; Гладких Ф.В. – участь у зборі, аналізі та інтерпретації даних; Коморовського М.М. – підбір літературних джерел, участь у редагуванні рукопису; Марченко М.М. – підбір літературних джерел, участь у редагуванні тексту рукопису. Фахове видання Республіки Сербської і Боснії та Герцеговини. Видання входить до міжнародних наукометричних баз Scopus (Q4 за класифікацією Scimago Journal & Country Rank*)).

Статті у рецензованих фахових періодичних виданнях України

9. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ, Чиж МО. Оцінка антиульцерогенного ефекту кріоконсервованого екстракту плаценти на моделі спиртово-преднізолонового ураження шлунка. *Медична наука України*. 2022; 18 (2): 3–9. DOI: https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2022.01. Режим доступу: https://msu-journal.com/index.php/journal/article/view/362 (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: ідея та дизайн експерименту, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків. Внесок співавторів:*

Гладких Ф.В. – участь у зборі, аналізі та інтерпретації даних; Чижа М.О. – редагування рукопису статті, загальне керівництво. Видання категорії Б).

10. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ, Чиж МО. Вплив кріоекстракту плаценти на стан білково-ліпідного обміну в слизовій оболонці шлунка за експериментальної стрес-індукованої виразки. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2022; 10 (2): 155–64. DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(2):155-164. Режим доступу: https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/251 (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: патентно-інформаційний пошук та аналіз літературних даних, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – участь у зборі, аналізі та інтерпретації даних; Чижа М.О. – редагування рукопису статті, загальне керівництво. Видання категорії Б*).
11. **Кошурба ІВ**, Чиж МО, Гладких ФВ. Гастропротекторна дія кріоконсервованого екстракту плаценти за профілактичного режиму застосування. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. 2022; 1 (63): 20–25. DOI: https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.65.4. Режим доступу: https://med-visnyk.uzhnu.uz.ua/index.php/med/article/view/144 (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: концепція дослідження, патентно-інформаційний пошук та аналіз літературних даних, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків. Внесок співавторів: Чижа М.О. – редагування рукопису статті, загальне керівництво; Гладких Ф.В. – участь у зборі, аналізі та інтерпретації даних. Видання категорії Б*).
12. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ, Чиж МО. Порівняльна характеристика противиразкової активності кріоекстракту плаценти за різних режимів застосування в експерименті. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2022; 2 (2): 65–

70. DOI: https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.2.65. Режим доступу: https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/article/view/620 (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: патентно-інформаційний пошук та аналіз літературних даних, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – участь у зборі, аналізі та інтерпретації даних; Чижа М.О. – редагування рукопису статті, загальне керівництво. Видання категорії Б*).

13. **Кошурба ІВ**. Гепатозахисна дія кріоекстракту плаценти при тетрахлорметановому ураженні печінки. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2022; 10 (4): 333–341. DOI: https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):333-341. Режим доступу: https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/290. (*Видання категорії Б*).

14. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ, Чиж МО. Характеристика цитопротективної дії на слизову оболонку шлунка кріоконсервованого екстракту плаценти в умовах водно-імобілізаційного стресу. *Львівський медичний часопис*. 2022; 28 (3–4): 126–139. DOI: https://doi.org/10.25040/aml2022.3-4.126. Режим доступу: https://amljournal.com/index.php/journal/article/view/297. (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: аналіз літературних даних, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту статті. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – участь у зборі, аналізі та інтерпретації даних; Чижа М.О. – редагування рукопису статті, загальне керівництво. Видання категорії Б*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію дисертації

Тези в іноземних збірниках

15. Chyzh M, **Koshurba I**, Hladkykh F. A study of antiulcer activity of cryoconserved placenta extract on the model of alcohol / predisolone-

induced stomach lesions. *Cryobiology (The 59-th Annual Meeting of the Society for Cryobiology «CRYO – 2022», **Dublin (Ireland)**)*. 2022; 107 (67): (164–5). DOI: https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2022.11.216. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.6865370. (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту, формулювання висновків. Внесок співавторів: Чижа М.О. – редагування рукопису, загальне керівництво; Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних*).

16. Чиж МО, **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ. Кріоекстракт плаценти – перспективний противиразковий засіб: результати власних досліджень. *Матеріали Міжнародної наукової конференції «Медицина та охорона здоров'я у сучасному суспільстві: актуальні питання та сучасні аспекти»*, 2022 Листопад 3–4; **Ченстохова (Польща)**: Полонійна академія в Ченстохові; 2022, с. 78–82. DOI: https://doi.org/10.30525/978-9934-26-260-9-22 Режим доступу: http://baltijapublishing.lv/omp/index.php/bp/catalog/view/275/7528/15686-1 (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: ідея та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту. Внесок співавторів: Чижа М.О. – загальне керівництво роботою та редагування рукопису; Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних*).

Тези у виданнях України

17. Chyzh M, **Koshurba I**. Comparative evaluation of antiulcerogenic action of cryoconserved placenta extract under different modes of introduction. *Проблеми кріобіології і кріомедицини*. 2022; 32 (4): 310. DOI: https://doi.org/10.15407/cryo32.04.310a. (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: виконання експериментальних досліджень, написання тексту. Внесок співавтора Чижа М.О. – редагування рукопису, загальне керівництво*).

18. **Koshurba I**. Experimental evaluation of antiulcer activity the prophylactic use of placenta cryoextract on model of ethanol-prednisolone gastric lesion. *Abstract book of the scientific-practical conference with international participation «Young science 4.0»*; 2022 May 30; Kyiv: Shupyk National University of Health of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; 2022, p. 34. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.6580979.

19. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ, Чиж МО. Енергостабілізуюча дія на епітелій слизової оболонки шлунка превентивного застосування кроіоекстракту плаценти за стрес-індукованого ульцерогенезу. *Матеріали IX науково-практичної конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів»*; 2022 Вересень 23; Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України); 2022, с. 150–151. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7125310. (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних; Чижа М.О. – редагування рукопису, загальне керівництво*).

20. **Кошурба ІВ**, Чиж МО, Гладких ФВ. Естрогенна детермінація гепатотропної дії кріоекстракту плаценти на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки та трикомпонентної противиразкової терапії в експерименті. *Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Молодіжна наука заради миру та розвитку», присвячена Всесвітньому дню науки*; 2022 Листопад 9–11; Чернівці: Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича МОН України; 2022, с. 69–72. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7495003. (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту. Внесок*

співавторів: Чижа М.О. – редагування рукопису, загальне керівництво; Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних).

21. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ, Чиж МО. Дослідження противиразкової активності кріоекстракту плаценти при серотоніновому ульцерогенезі. *Матеріали І науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки»*; 2022 Листопад 17; Харків: Харківський національний медичний університет МОЗ України; 2022, с. 112–122. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7391288. (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних; Чижа М.О. – редагування рукопису, загальне керівництво*).

22. **Кошурба ІВ**, Чиж МО, Гладких ФВ. Вивчення противиразкової дії кріоекстракту палаценти на моделі водно-іммобілізаційного стресу за K.Y. Takagi. *Матеріали V науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція»*; 2022 Листопад 17; Харків: Національний фармацевтичний університет МОЗ України; 2022, с. 201–202. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7382216. (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, написання основного тексту. Внесок співавторів: Чижа М.О. – редагування рукопису, загальне керівництво; Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних*).

23. **Koshurba IV,** Hladkykh FV. Preclinical study of gastroprotective action of cryopreserved placenta extract. *Abstracts of International scientific interdisciplinary conference «ISIC–2022»*; 2022 November 23–24; Kharkiv: Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. 2022. P. 88–89. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7404700. (*Особистий*

внесок здобувача становить 60,0 % праці: концепція та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків. Внесок співавтора Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних).

24. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ. Оцінка виразності цитопротективної дії кріоекстракту плаценти на моделі хронічної оцтовокислої виразки шлунка. *Тези за матеріалами XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»*; 2022 Листопад 24–25; Запоріжжя: Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України; 2022, с. 102–3. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7424979. (*Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: концепція та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків. Внесок співавтора Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних*).
25. **Кошурба ІВ.** Характеристика гепатопротективної активності кріоекстракту плаценти при Д-галактозаміновому гепатиті. *Матеріали XIX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих науковців та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»;* 2022 Грудень 15–16; Харків: Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна МОН України; 2022, с. 189–90. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7570019.
26. **Кошурба ІВ.** The study of lipid peroxidation and cytolytic processes after the administration of placenta cryoextract on the model of CCl_4-induced hepatitis. *Матеріали Міжвузівської конференції «Медицина третього тисячоліття»;* 2023 Лютий 13–15; Харків: Харківський національний медичний університет МОЗ України; 2023, с. 332–4. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7694985.

27. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ, Чиж МО. Оцінка ефективності застосування кріоекстракту плаценти для зниження гепатотоксичної дії парацетамолу. *Матеріали ІІІ Міжнародної науково-практичної конференції «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології»*; 2023 Березень 24; Харків: Національний фармацевтичний університет МОЗ України; 2023, с. 228–9. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7798579. (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту. Внесок співавторів: Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних; Чижа М.О. – редагування рукопису, загальне керівництво*).

28. **Кошурба ІВ**, Чиж МО, Гладких ФВ. Дослідження гепатопротективної дії кріоекстракту плаценти на моделі парацетамол-індукованого гепатиту. *Матеріали ХХ Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнарожною участю «Перший крок в науку – 2023»*; 2023 Квітень 21–22; Вінниця: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 2023, с. 609–10. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.7884585. (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання тексту. Внесок співавторів: Чижа М.О. – редагування рукопису, загальне керівництво; Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних*).

29. **Кошурба ІВ**, Гладких ФВ. Вплив кріоекстракту плаценти на стан шлункової секреції після кріоваготомії. *Матеріали ХХ Міжнародної наукової конференції студентів, молодих науковців та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»;* 2023 Травня 25–26; Харків: Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна МОН України; 2023, с. 59–60. DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.8022286. (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: дизайн дослідження,*

виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту. Внесок співавтора Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних).

30. **Koshurba IV**, Chyzh MO, Hladkykh FV. Characterization of the hepatoprotective activity of placenta cryoextract on liver lesions of various etiologies. *Abstract book of the Annual Conference of Young Scientists "Cold in Biology and Medicine – 2023"*; 2023 May 23-th; Kharkiv: Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 2023, p. 19. DOI: http://doi.org/10.5281/zenodo.7965341. (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: виконання експериментальних досліджень, написання тексту. Внесок співавторів: Чижа М.О. – редагування рукопису, загальне керівництво Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних*).

31. **Кошурба ІВ**, Чиж МО, Гладких ФВ. Кріоекстракт плаценти – перспективний вітчизняний біотехнологічний препарат з гепатопротективною активністю. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «XI наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»: тези доп. (м. Дніпро, 14–15 червня 2023 р.,). Гастроентерологія*. 2023;57(2):103. DOI: http://doi.org/10.5281/zenodo.8094628 (*Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: ідея та дизайн роботи, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, написання тексту. Внесок співавторів: Чижа М.О. – редагування рукопису, загальне керівництво; Гладких Ф.В. – участь у аналізі та інтерпретації даних*).

АПРОБАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Annual Conference of Young Scientists "Cold in Biology and Medicine – 2022" (25 May 2022, **Kharkiv, Ukraine**) – постерна доповідь та публікація тез;
2. **S**cientific-practical conference with international participation "Young science 4.0" (30 May 2022, **Kyiv, Ukraine**) – постерна доповідь та публікація тез;
3. The 59-th Annual Meeting of the Society for Cryobiology "CRYO – 2022" (19–22 July 2022 **Dublin, Ireland**) – постерна доповідь та публікація тез;
4. IX науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (23 вересня 2022 р., **м. Тернопіль, Україна**) – постерна доповідь та публікація тез;
5. International scientific conference "Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects" (3–4 November 2022, **Czestochowa, Poland**) – публікація тез;
6. Міжнародна науково-практична конференція «Молодіжна наука заради миру та розвитку» (9–11 листопада 2022 р., **м. Чернівці, України**) – публікація тез;
7. I науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки» (17 листопада 2022 р., **м. Харків, Україна**) – публікація тез;
8. V науково-практична конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (17 листопада 2022 р., **м. Харків, Україна**) – публікація тез;
9. XVI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 24–25 листопада 2022 р., **м. Запоріжжя, Україна**) – усна доповідь та публікація тез;

10. International scientific interdisciplinary conference "ISIC – 2022"; 23–24 November 2022, **Kharkiv, Ukraine**) – публікація тез;
11. XIX Міжнародна наукова конференція студентів, молодих науковців та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»; 15–16 грудня 2022 р., **м. Харків, Україна**) – публікація тез;
12. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (13–15 лютого 2023 р., **м. Харків, Україна**) – публікація тез;
13. XX Наукова конференціїя студентів та молодих вчених з міжнарожною участю «Перший крок в науку – 2023» (21–22 квітня 2023 р., **м. Вінниця, Україна**) – публікація тез;
14. Annual Conference of Young Scientists "Cold in Biology and Medicine – 2023" (23 May 2023, **Kharkiv, Ukraine**) – постерна доповідь та публікація тез;
15. III Міжнародна науково-практична конференція «Проблеми та досягнення сучасної біотехнології» (24 березня 2023 р., **м. Харків, Україна**) – публікація тез;
16. XX Міжнародна наукова конференція студентів, молодих науковців та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»; 25–26 травня 2023 р., **м. Харків, Україна**) – публікація тез;
17. Науково-практична конференція з міжнародною участю «XI наукова сесія інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (14–15 червня 2023 р., **м. Дніпро, Україна**) – постерна доповідь та публікація тез.

ДОДАТОК Б
ПЕРЕЛІК РИСУНКІВ

№ з/п	Номер	Назва	Стор.
1	1.1	Співвідношення факторів «агресії/захисту» у патогенезі ВХ……..	43
2	1.2	Механізми реалізації гастропротективної активності КЕП на тлі ульцерогенної дії НПЗЗ……..	61
3	2.1	Техніка кріовпливу на truncus anterior *n. vagus*…….	66
4	2.2	Схема стовбурової денервації шлунка……..	67
5	2.3	Дизайн дослідження шлункової секреції у щурів після стовбурової кріоденервації шлунка……..	72
6	3.1	Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на значення антиоксидантно-прооксидантного індексу в гомогенатах СОШ щурів на тлі ВІС……..	94
7	3.2	Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на значення енергетичного заряду за David E. Atkinson в гомогенатах СОШ щурів на тлі ВІС……..	95
8	3.3	Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на вміст фосфоліпідів у пулі загальних ліпідів в гомогенатах СОШ щурів на тлі ВІС……..	101
9	3.4	Морфоструктура епітелію СОШ……	102
10	3.5	Вплив КЕП, езомепразолу та стовбурової кріоденервації шлунка на об’єм шлункової секреції у щурів……..	109
11	4.1	Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на значення антиоксидантно-прооксидантного індексу в гомогенатах печінки на тлі тетрахлорметан-індукованого гепатиту у щурів……..	114

12 4.2 Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на рівнь енергетичного заряду за David E. Atkinson в гомогенатах печінки на тлі тетрахлорметан-індукованого гепатиту у щурів……... 121
13 4.3 Вплив КЕП за лікувально-профілактичного режиму введення на значення антиоксидантно-прооксидантного індексу в гомогенатах печінки на тлі D-галактозамінового гепатиту у щурів…… 122
14 4.4 Вплив КЕП за лікувально-профілактичного режиму введення на значення коефіцієнт де Рітіса (АсАт / АлАт) в гомогенатах печінки на тлі D-галактозамінового гепатиту у щурів…….. 125
15 4.5 Вплив КЕП за лікувально-профілактичного режиму введення на значення співвідношення «альбуміни / глобуліни» в гомогенатах печінки на тлі D-галактозамінового гепатиту у щурів…….. 129
16 4.6 Вплив КЕП за лікувального режиму введення на значення антиоксидантно-прооксидантного індексу в гомогенатах печінки на тлі парацетамолового гепатиту у щурів……...…… 131
17 4.7 Вплив КЕП за лікувального режиму введення на значення коефіцієнт де Рітіса (АсАт / АлАт) в гомогенатах печінки на тлі парацетамолового у щурів…….. 134
18 5.1 Вплив КЕП та Е/К/М на значення антиоксидантно-прооксидантного індексу в гомогенатах печінки на тлі хронічного етанол- тетрахлорметан -індукованого ураження печінки у щурів……... 140
19 5.2 Вплив КЕП та Е/К/М на значення коефіцієнта де Рітіса (АсАт / АлАт) у сироватці крові на тлі хронічного етанол- тетрахлорметан-індукованого ураження печінки у щурів……...…… 142

ДОДАТОК В
ПЕРЕЛІК ТАБЛИЦЬ

№ з/п	Номер	Назва	Стор.
1	1.1.1	Основні теорії патогенезу ВХ…….	42
2	1.1.2	Схеми ерадикації *H. pylori* та їх ефективність……..	46
3	1.1.3	Поширеність антибіотикорезистентності *H. pylori* до кларитроміцину, метронідазолу та левофлоксацин за регіонами Всесвітньої організації охорони здоров'я...	48
4	1.1.4	Схеми лікування інфекції *H. pylori* у різних географічних регіонах…….	49
5	1.2	Глобальна епідеміологія хронічних захворювань печінки……..	50
6	1.3	Біологічно активні речовини, які містяться в КЕП…..	58
7	2.1	Режими застосування КЕП та езомепразолу на тлі ульцерогенезу……...	64
8	2.2	Режими застосування КЕП, силібору та ацетилцистеїну (АЦЦ) на тлі ураження печінки……..	68
9	2.3	Бальна оцінка стану СО шлунка…….	71
10	2.4	Біохімічні методики дослідження……..	74
11	2.5	Розподіл експериментальних тварин…….	82
12	3.1.1	Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на стан СОШ на тлі спиртово-преднізолонового ульцерогенезу……...	84
13	3.1.2	Вплив КЕП за лікувально-профілактичного режиму введення на стан СОШ на тлі спиртово-преднізолонового ульцерогенезу……...	87

14	3.1.3	Вплив КЕП за лікувального режиму введення на стан СОШ на тлі спиртово-преднізолонового ульцерогенезу……..	88
15	3.2.1	Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на стан СОШ на тлі водно-імобілізаційного стресу у щурів……..	90
16	3.2.2	Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на активність ізоформ NOS на тлі водно-імобілізаційного стресу у щурів…….	92
17	3.2.3	Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на біохімічні показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи в гомогенаті СОШ щурів	93
18	3.2.4	Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на вміст аденілових нуклеотидів та рівень енергетичного заряду за David E. Atkinson в гомогенатах СОШ щурів на тлі ВІС……..	96
19	3.2.5	Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на вміст загального білка та окисномодифікованих білків в гомогенатах СОШ щурів…….....	98
20	3.2.6	Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на вміст загальних ліпідів та фосфоліпідів у гомогенатах СОШ щурів…….	100
21	3.3	Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на стан СОШ на тлі серотонін-індукованого ульцерогенезу……...	104
22	3.4	Вплив КЕП за лікувального режиму введення на стан СОШ на тлі ульцерогенезу, індукованого оцтовою кислотою……...	106

23	3.5	Вплив КЕП на показники шлункової секреції у щурів після кріоденервації шлунка……..…….	107
24	4.1.1	Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на біохімічні показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи в гомогенатах печінки на тлі тетрахлорметан-індукованого гепатиту у щурів	113
25	4.1.2	Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на рівень маркерів цитолізу в сироватці крові щурів на тлі тетрахлорметан -індукованого гепатиту…….	116
26	4.1.3	Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на концентрацію білірубіну в сироватці крові щурів на тлі тетрахлорметан -індукованого гепатиту…….	118
27	4.1.4	Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на вміст аденілових нуклеотидів та рівнь енергетичного заряду за David E. Atkinson в гомогенатах печінки на тлі гострого тетрахлорметан-індукованого гепатиту у щурів.....	120
28	4.2.1	Вплив КЕП за лікувально-профілактичного режиму введення на біохімічні показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи в гомогенатах печінки на тлі D-галактозамінового гепатиту у щурів……...	122
29	4.2.2	Вплив КЕП за лікувально-профілактичного режиму введення на активність амінотрансфераз у сироватці крові щурів на тлі D-галактозамінового гепатиту……	124
30	4.2.3	Вплив КЕП за лікувально-профілактичного режиму введення на концентрацію білірубіну в сироватці крові щурів на тлі D-галактозамінового гепатиту……	126

31	4.2.4	Вплив КЕП за лікувально-профілактичного режиму введення на показники сечовини та креатиніну в сироватці крові щурів на тлі D-галактозамінового гепатиту……	127
32	4.2.5	Вплив КЕП за лікувально-профілактичного режиму введення на показники білкового гомеостазу в сироватці крові щурів на тлі D-галактозамінового гепатиту……	128
33	4.3.1	Вплив КЕП за лікувального режиму введення на біохімічні показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи в гомогенатах на тлі парацетамолового гепатиту у щурів……..	130
34	4.3.2	Вплив КЕП за лікувального режиму введення на активність амінотрансфераз у сироватці крові щурів на тлі парацетамолового гепатиту……...	133
35	4.3.3	Вплив КЕП за лікувального режиму введення на концентрацію білірубіну в сироватці крові щурів на тлі парацетамолового гепатиту……..	135
36	5.1.1	Вплив КЕП та Е/К/М на біохімічні показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи в гомогенатах печінки на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки у щурів…….....	139
37	5.1.2	Вплив КЕП та Е/К/М на активність амінотрансфераз в сироватці крові щурів на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки……..	141

38 5.1.3 Вплив КЕП та Е/К/М на концентрацію білірубіну в сироватці крові щурів на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки……. 144
39 5.2.1 Вплив КЕП та Е/К/М на вміст ТБК-РП в гомогенатах печінки на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки у самців і самиць щурів…….. 146
40 5.2.2 Вплив КЕП та Е/К/М на активність каталази в гомогенатах печінки на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки у самців і самиць щурів, мкат/кг тканини…… 148
41 5.2.3 Вплив КЕП та Е/К/М на значення антиоксидантно-прооксидантного індексу в гомогенатах печінки на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки у самців і самиць щурів……... 150
42 5.2.4 Вплив КЕП та Е/К/М вміст загального білка в сироватці крові на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки у самців і самиць щурів…….. 152
43 5.2.5 Вплив КЕП та Е/К/М на активність лужної фосфатази на тлі хронічного етанол-тетрахлорметан-індукованого ураження печінки у самців і самиць щурів……..... 154

ДОДАТОК Г

Додаток Г-1. Акт впровадження результатів у наукову роботу Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор Інституту проблем кріобіології
і кріомедицини НАН України
д. біол. н., професор
_____О.Ю. Петренко
«_21_»_____2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** гастропротекторна дія кріоконсервованого екстракту плаценти за профілактичного режиму застосування.
2. **Заклад-розробник, його поштова адреса, автори:** відділ експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України 61016 м. Харків, вул. Переяславська, 23; доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «222–Медицина» – Гладких Ф.В., зав. відділу к.мед.н., ст.досл. – М.О. Чиж, аспірант – Кошурба І.В.
3. **Джерела інформації:** 1) Кошурба ІВ, Чиж МО, Гладких ФВ. Гастропротекторна дія кріоконсервованого екстракту плаценти за профілактичного режиму застосування. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». 2022; 1 (63): 20–25. DOI: https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.65.4. 2) Гладких ФВ. Макроскопічна оцінка протективної дії кріоконсервованого екстракту плаценти при ібупрофен-індукованій гастроентероколонопатії. Гастроентерологія. 2021;55(3):25–32. DOI: https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.3.2021.241587
4. **Установа, в якій здійснено впровадження:** лабораторія кріоморфології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України
5. **Термін впровадження:** 2022 р.
6. **Переваги впровадження пропозиції:** гастропротекторна дія кріоконсервованого екстракту плаценти за профілактичного режиму застосування.
7. **Ефективність впровадження:** результати експериментальних досліджень впроваджено в науковий процес. Отримані дані сприяють розкриттю відомостей про протизапальну дію кріоекстракту плаценти та його антиульцерогену дію при використанні нестероїдних протизапальних препаратів.
8. **Зауваження, пропозиції:** поширити результати досліджень щодо використання кріоекстракту плаценти з метою підвищення терапевтичної ефективності та зниження ульцерогенної дії нестероїдних протизапальних засобів у наукову діяльність та проводити подальші дослідження в цьому напрямку з метою формування протоколів лікування для практичної медицини.

Відповідальний за впровадження:

Зав. лабораторією кріоморфології
д. біол. н., с.н.с. М.В. Рєпін

Додаток Г-2. Акт впровадження результатів у наукову та навчальну роботу Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна МОН України

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної роботи
Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна
Антон ПАНТЕЛЕЙМОНОВ
«20» лютого 2023 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.): застосування препарату «Кріоцелл – кріоекстракт плаценти» як засобу з гастропротекторною дією на слизову оболонку шлунку.
2. **Ким і коли запропонований:** відділ експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України 61016 м. Харків, вул. Переяславська, 23; доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «222–Медицина» – Гладких Ф.В., зав. відділу к.мед.н., ст.досл. – М.О. Чиж, аспірант – Кошурба І.В.
3. **Джерело інформації** (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.): 1) Гладких ФВ, Чиж МО. Нестероїдні протизапальні засоби: сучасне уявлення про механізми ушкодження травного тракту, недоліки препаратів патогенетичного лікування та перспективи біологічної терапії НПЗЗ-індукованої езофагогастроентероколонопатії. Гастроентерологія. 2020;4:253–66. DOI: https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714 2) Кошурба ІВ, Гладких ФВ, Чиж МО. Оцінка антиульцерогенного ефекту кріоконсервованого екстракту плаценти на моделі спиртово-преднізолонового ураження шлунка. Медична наука України. 2022; 18 (2): 3–9. DOI: https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2022.01 .
4. **Де і коли впроваджено:** кафедра загальної та клінічної патології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна.
5. **Результати застосування методу** за період з вересня 2022 по теперішній час: впровадження у навчальний процес на кафедрі загальної та клінічної патології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами та аспірантами, а також у науково-дослідну роботу кафедри.
6. **Ефективність впровадження** З навчальною метою даний спосіб призначений для розширення та поглиблення знань студентів та аспірантів з питань вивчення морфологічних змін у тканинах лабораторних тварин при за умов застосування кріоекстракту плаценти на тлі прийому нестероїдних протизапальних засобів при розробці нових та удосконалення існуючих методів діагностики та лікування.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Даний акт не є основою для фінансових претензій з боку автора публікацій.

Відповідальний(і) за впровадження
Завідувач кафедри
загальної та клінічної патології
Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна
д. мед. н., професор
20 лютого 2023р
дата

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ * ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ * 2021 код 020 * МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Олена ПРОЦЕНКО

Додаток Г-3. Акт впровадження результатів у наукову та лікувальну роботу ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України
Микола КРАСНОСЕЛЬСЬКИЙ
23 лютого 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. ***Назва пропозиції для впровадження:*** застосування препарату «Кріоцел – кріоекстракт плаценти» при медикаментозному (диклофенак натрій-індукованому) та стресовому ульцерогенезі.
2. ***Заклад-розробник, його поштова адреса, автори:*** Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (*вул. Переяславська, буд., 23, м. Харків, Україна, 61016*); к. мед. н., ст. досл. Чиж Микола Олексійович, асп. Кошурба Ілля Васильович, PhD Гладких Федір Володимирович.
3. ***Джерела інформації:***
   - Кошурба ІВ, Гладких ФВ, Чиж МО. Вплив кріоекстракту плаценти на стан білково-ліпідного обміну в слизовій оболонці шлунка за експериментальної стрес-індукованої виразки. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2022; 10 (2): 155–64.
   - Гладких Ф. В. Нестероїдні протизапальні засоби: терапевтичні та небажані ефекти, шляхи їх оптимізації. Вінниця: ТВОРИ, 2022. – 216 с.
   - Кошурба ІВ, Гладких ФВ, Чиж МО. Модуляція ліпопероксидації та енергетичного обміну в слизовій оболонці шлунка як механізм активності кріоекстракту плаценти в загоєнні стрес-індукованого ерозивно-виразкового ушкодження. *Гастроентерологія*. 2022; 56 (3): 149–155.
4. ***Базова установа, в якій здійснено впровадження:*** відділення променевої патології ДУ «ІМРО ім. С.П, Григор'єва НАМН України»
5. ***Термін впровадження:*** 2022 р.
6. ***Форма впровадження пропозиції:*** у лікувальну та наукову роботу.
7. ***Результати впровадження:*** використання результатів роботи Чижа М.О., Кошурби І.В., Гладких Ф.В., дозволяють знизити частоту розвитку ураження слизової оболонки шлунка на тлі застосування нестероїдних протизапальних засобів та за дії стресового чинника.
8. ***Зауваження, пропозиції:*** не вносились.

Відповідальний за впровадження:
Завідуюча відділення променевої патології
та паліативної медицини ДУ «ІМРО
ім. С.П. Григор'єва НАМН України» к.мед.н., ст.н.с. Галина КУЛІНІЧ

Додаток Г-4. Акт впровадження результатів у навчальну роботу Національного технічного університету України «КПІ імені Ігоря Сікорського»

ЗАТВЕРДЖУЮ
Декан факультету біотехнології і біотехніки
КПІ ім. Ігоря Сікорського
_____ Т.С. Тодосійчук
«09»_02___ 2023 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

Об'єкт впровадження: наукові та науково-методичні розробки щодо створення ампульованого препарату «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» з гастропротективною активністю.

Автори розробки: Гладких Федір Володимирович (PhD), Кошурба Ілля Васильович, Чиж Микола Олексійович (к. мед. н., ст. н. с.) Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (м. Харків).

Джерела інформації:
1. Гладких Ф. В. Макроскопічна оцінка протективної дії кріоконсервованого екстракту плаценти при ібупрофен-індукованій гастроентероколонопатії. Гастроентерологія. 2021; 55 (3): 172–179. DOI: https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.3.2021.241587.
2. Кошурба І. В., Гладких Ф. В., Чиж М. О. Порівняльна характеристика противиразкової активності кріоекстракту плаценти за різних режимів застосування в експерименті. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022; 2 (2): 65–70. DOI: https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.2.65.

Результати впровадження: наукові та науково-методичні розробки щодо створення ампульованого препарату «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» та його противиразкових властивостей впроваджено у навчальний процес студентів спеціальності «Біотехнології та біоінженерія» в рамках лекційних та лабораторних занять із дисциплін «Основи фармацевтичних виробництв», що викладається кафедрою промислової біотехнології та біофармації. Впровадження вищезазначеної розробки дозволило удосконалити викладання наступних розділів (тем): «Сучасні лікарські засоби біотехнологічного походження», «Способи екстрагування біологічно активних субстанцій з природної сировини», «Специфічна активність фармацевтичних субстанції». Використання результатів роботи Гладких Ф.В., Кошурби І.В., Чижа М.О. дозволяють розширити відомості щодо сучасних вітчизняних біотехнологічних лікарських засобів, зокрема препаратів в терапії медикаментозного та стресового ульцерогенезу.

Відповідальна за впровадження: в.о. завідувача кафедри промислової біотехнології та біофармації, к.т.н. Поліщук В.Ю.

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 14:10:04 27.11.2024

Назва файлу з підписом: Koshurba I.V._diss.pdf.p7s
Розмір файлу з підписом: 4.6 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Koshurba I.V._diss.pdf
Розмір файлу без підпису: 4.6 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: КОШУРБА ІЛЛЯ ВАСИЛЬОВИЧ
П.І.Б.: КОШУРБА ІЛЛЯ ВАСИЛЬОВИЧ
Країна: Україна
РНОКПП: 2708314717
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 14:09:51 27.11.2024
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F040000001D061E01559FEE04
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в одному файлі (CAdES enveloped)
Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2024.10.24 15:00