

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(50\).2021.8](https://doi.org/10.34287/MMT.3(50).2021.8)Ф. В. Гладких<sup>1,2</sup>, М. О. Чиж<sup>1</sup><sup>1</sup>Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України  
Харків, Україна<sup>2</sup>Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії  
медичних наук України»  
Харків, УкраїнаF. V. Hladkykh<sup>1,2</sup>, M. O. Chyzh<sup>1</sup><sup>1</sup>Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine  
Kharkiv, Ukraine<sup>2</sup>State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology National Academy of Medical  
Sciences of Ukraine»  
Kharkiv, Ukraine

## ХАРАКТЕРИСТИКА МЕХАНІЗМІВ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО ЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ ТА ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ ЗА ЇХ НАРІЗНОГО ВВЕДЕННЯ

### Characteristics of the mechanisms of anti-inflammatory action of cryopreserved placenta extract and diclofenac sodium by their threaded administration

#### Реферат

**Актуальність.** Запалення – це складний багатокомпонентний адаптивний патологічний процес, який ґрунтується на трьох ензиматичних шляхах метаболізму арахідонової кислоти: циклооксигеназний, ліпооксигеназний та епоксигеназний. Нестероїдні протизапальні препарати є найчисельнішою та найуживанішою групою лікарських засобів, які застосовуються у фармакокорекції запальних процесів різної етіології.

**Мета дослідження.** Охарактеризувати вплив кріоконсервованого екстракту плаценти на протизапальну активність диклофенаку натрію за їх нарізного введення на моделі зимозан-індукованого запалення.

**Матеріали та методи.** Експериментальні дослідження *in vivo* проведені на 28 нелінійних лабораторних щурах-самцях масою 200–220 г. Гостре ексудативне запалення відтворювали субплантарним введенням кінцівку щурів 0,1 мл 2,0% суспензії зимозану. Антиексудативну дію оцінювали за величиною набряку кінцівки, який оцінювали за допомогою водного плетизмометру.

#### Abstract

**Introduction.** Inflammation is a complex multicomponent adaptive pathological process based on three enzymatic pathways of arachidonic acid metabolism: cyclooxygenase, lipoxygenase and epoxygenase. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are the most numerous and most widely used group of drugs used in the pharmacocorrection of inflammatory processes of various etiologies.

**Purpose of the study.** The aim is to characterize the effect of cryopreserved placenta extract on the anti-inflammatory activity of diclofenac sodium with their threaded administration in a model of zymosan-induced inflammation.

**Materials and methods.** *In vivo* experimental studies were performed on 28 nonlinear laboratory male rats weighing 200–220 g. Acute exudative inflammation was reproduced by subplantar administration of rat limb 0,1 ml of 2,0% zymosan suspension. The anti-exudative effect was assessed by the magnitude of limb edema, which was assessed using an aqueous plethysmometer.

**Results and discussion.** The study showed that subplantar administration of 2,0% suspension of

**Результати та їх обговорення.** Дослідження показало, що субплантарне введення 2,0% суспензії зимозану призвело до статистично вірогідного ( $p < 0,05$ ) збільшення об'єму ушкодженої кінцівки вже через 30 хв. на  $28,1 \pm 5,4\%$  відносно вихідних показників та становив  $2,01 \pm 0,06$  мл. Найвиразніша та практично співставна протизапальна активність відмічена на тлі застосування кріоконсервованого екстракту плаценти та комбінованого застосування диклофенаку натрію та кріоконсервованого екстракту плаценти. Так на 60 хв. протизапальна активність становила ( $p < 0,05$ ) 46,5% та 53,2% відповідно.

**Висновки.** Встановлено, що одним з провідних механізмів протизапальної активності кріоконсервованого екстракту плаценти виступає інгібування ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти. На це вказувало статистично вірогідне ( $p < 0,05$ ) пригнічення зимозан-індукованого запалення у щурів на 78,8% та 74,8% на 120 та 180 хв. відповідно.

**Ключові слова:** кріоконсервований екстракт плаценти, запалення, нестероїдні протизапальні засоби, диклофенак натрію, зимозан.

zymosan led to a statistically significant ( $p < 0,05$ ) increase in the volume of the damaged limb after 30 minutes. by  $28,1 \pm 5,4\%$  relative to baseline and was  $2,01 \pm 0,06$  ml. The most pronounced and almost comparable anti-inflammatory activity was observed against the background of the use of cryopreserved placenta extract and the combined use of diclofenac sodium and cryopreserved placenta extract. Thus, for 60 min the anti-inflammatory activity was ( $p < 0,05$ ) 46,5% and 53,2%, respectively.

**Conclusions.** It is established that one of the leading mechanisms of anti-inflammatory activity of cryopreserved placenta extract is the inhibition of the lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism. This was indicated by statistically significant ( $p < 0,05$ ) suppression of zymosan-induced inflammation in rats by 78,8% and 74,8% by 120 and 180 min, respectively.

**Keywords:** cryopreserved placenta extract, inflammation, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, diclofenac sodium, zymosan.

ВСТУП

Добре відомо, що запалення – це складний багатокомпонентний адаптивний патологічний процес, який виникає у відповідь на порушення цілісності біологічних структур та лежить в основі практично усіх захворювань [1]. У регуляції природнього перебігу запальної реакції беруть участь молекули різної біохімічної природи. Одну з провідних позицій тут займають метаболіти поліненасичених жирних кислот,

зокрема – арахідонової (ейкозатетраєнової) кислоти (АК) [1, 2, 3].

Вільна АК підлягає метаболізму з утворенням ейкозаноїдів – біологічних продуктів, які виступають потужними активаторами імункомпетентних клітин, зокрема макрофагів та відіграють ключову роль у координації перебігу запального процесу. На сьогоднішній день відомі три ензиматичні шляхи метаболізму АК: циклооксигеназний (ЦОГ), ліпооксигеназний (ЛОГ) та епоксигеназний (ЕЕТ) (рис. 1).

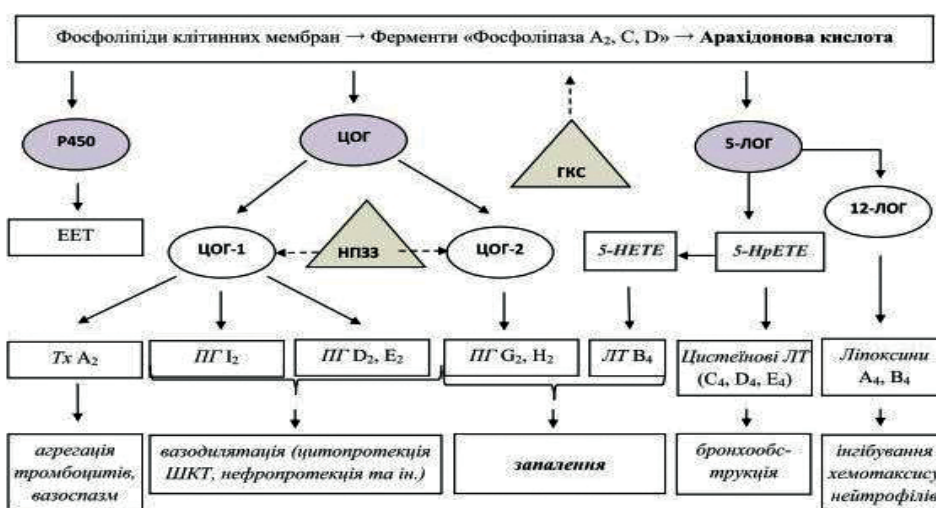


Рис. 1. Каскад арахідонової кислоти та біологічні ефекти ейкозаноїдів

**Примітки:** ГКС – глюкокортикостероїди; ЕЕТ – епоксиейкозатетраєнові кислоти; ЛОГ – ліпооксигеназа; ЛТ – лейкотрієни; Н(р)ЕТЕ – гідроксиейкозатетраєнова кислота; НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби; ПГ – простагландини; P450 – цитохром P450; Тх – тромбоксан; ЦОГ – циклооксигеназа

Запалення є не тільки ключовим ланцюгом захисної відповіді організму на травми та пошкодження будь якої етіології, а й відіграє принципову роль у прогресуванні злоякісних новоутворень, розвитку атеросклерозу, нейродегенеративних та аутоімунних процесах, які раніше розглядалися як «обмінні» або «дегенеративні» захворювання [1]. Все це обґрунтовує позиціонування запалення як найперспективнішої «мішені» у фармакотерапії низки захворювань.

У якості фармакокоректорів запалення на сьогоднішній день успішно застосовуються чотири великих групи лікарських засобів (ЛЗ) [1, 2]:

1) блокатори фосфоліпази  $A_2$  – глюкокортикостероїди (стероїдні гормони): гідрокортизон, преднізолон, дексаметазон, триамциналон та ін.;

2) інгібітори ЦОГ-опосередкованого шляху метаболізму АК – нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ): диклофенак натрію, індометацин, мелоксикам, цефекоксид та ін.;

3) інгібітори ЛОГ-опосередкованого шляху метаболізму АК: зилеутон, ескулетин та ін.;

4) інгібітори епоксигеназного шляху метаболізму АК – синтетичні протигрибкові ЛЗ: інтраконазол, клотримазол, міконазол та ін.

За даними інгібування ЦОГ та ЛОГ-опосередкованого шляхів метаболізму АК мають найширше застосування у клінічній медицині, а НПЗЗ (ЦОГ-інгібітори) є найчисельнішою групою ЛЗ [1, 2].

НПЗЗ – універсальна фармакологічна група, яка успішно використовується для лікування запалення та болю за найрізноманітніших захворювань та патологічних станів. Основною «мішенню» для всіх НПЗЗ є індукований фермент ЦОГ-2, блокада якого пригнічує утворення прозапальних простагландинів (ПГ)  $G_2$  та  $H_2$ . Однак варто зазначити, що ПГ відіграють важливу роль в нормальному функціонуванні слизової оболонки (СО) шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Зокрема, вони чинять захисну дію на клітини кишкового епітелію і підтримують нормальну структуру кишкових залоз. Саме це лежить в основі найпоширенішого побічного ефекту всіх НПЗЗ – їх ульцерогенної дії [3, 4].

Вище наведені відомості спонукають дослідників у всьому світі розробляти нові шляхи покращення профілю безпечності НПЗЗ, спрямованих, зокрема, на послаблення їх пошкоджуючого впливу на ШКТ, а також до пошуку способів підвищення «клас-специфічних» властивостей зазначеної групи ЛЗ.

З цією метою нашу увагу привернув створений у Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (далі – ІПКіК НАН України) біотехнологічний препарат з поліверкторною дією – кріоконсервований екстракт плаценти (КЕП) людини, який окрім доведеної колективом дослідників під керівництвом академіка Гольцева А.М. проти-

запальної активності здатен послаблювати ульцерогенну дію НПЗЗ, зокрема диклофенаку натрію [5–8].

За даними Гріщенко М.В. та співав. механізм протизапальної дії КЕП пов'язаний із дією гормонів, що містяться в ньому – прогестерон, естрадіол, пролактин, гонадотропін та ін. Так, естрогени збільшують кількість моноцитів в крові і їх продукцію в кістковому мозку, проліферацію макрофагів та їх функціональну активність. Естрадіол гальмує синтез макрофагами макрокортину, який пригнічує утворення прозапальних медіаторів з АК Крім того КЕП володіє антиоксидантною дією, і його протизапальну активність можна пов'язати з усуненням прозапальної модуляції реакцій системи крові активними формами кисню та продуктами перекисного окислення ліпідів внаслідок стимуляції фізіологічної антиоксидантної системи [9].

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Охарактеризувати вплив кріоконсервованого екстракту плаценти на протизапальну активність диклофенаку натрію за їх нарізного введення на моделі зимозан-індукованого запалення.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на базі ІПКіК НАН України у відділі експериментальної кріомедицини. Робота виконана в контексті планової науководослідної роботи «Деструктивні та відновні процеси в тканинах *in vivo* після дії низьких температур та біологічно активних речовин» (шифр 2.2.6.113, номер державної реєстрації 0117U001049).

Експериментальні дослідження *in vivo* проведено на 28 нелінійних лабораторних щурах-самцях масою 200–220 г, які утримувались в умовах віварію ІПКіК НАН України. До початку експерименту щури впродовж 14 діб перебували в умовах карантину (Наказ № 755 від 12.08.1997 р. «Структура та утримання експериментальних біологічних клінік») після чого проводилась рандомізація на групи по 7 особах в кожній із подальшим утриманням в умовах стандартного водно-харчового раціону (Наказ № 163 від 10.03.1996 р. «Про добові норми годування лабораторних тварин та продуцентів») з вільним доступом (*ad libitum*) до води та їжі [10].

Щури були розділені на чотири групи:

I група – контрольні щури ( $n = 7$ );

II група – щури ( $n = 7$ ), яким вводили КЕП (0,16 мл/кг, внутрішньом'язово (в/м));

III група – щури ( $n = 7$ ), яким вводили ДН (8,0 мг/кг, внутрішньошлунково (в/шл));

IV група – щури ( $n = 7$ ), яким вводили ДН (8,0 мг/кг, в/шл) та КЕП (0,16 мл/кг, в/м).

Досліджувані препарати вводили за 60 хв. до введення флогогену. Тваринам контрольної

групи вводили 0,9% розчин (р-н) NaCl (ПрАТ "Фармацевтична фірма «Дарниця»", Україна). ДН (ПрАТ "Хімфармзавод «Червона зірка»", ТОВ "Фармацевтична компанія «Здоров'я»", Україна) вводили в/шл в дозі, яка дорівнювала ЕД50 за протизапальною активністю на моделі карагенін-індукованого набряку – 8 мг/кг у вигляді емульсії на полісорбаті Twin-80 [11, 12]. Зазначена доза ДН відповідає разовій дозі для людини 88 мг (1,25 мг/кг), що узгоджується з клінічними рекомендаціями про використання ДН у хворих по 75–100 мг/добу при його тривалому застосуванні та у 1,7 рази нижче за його максимальну добову дозу 150 мг [2].

Препарат КЕП «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» (Державне підприємство «Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини Національної академії наук, Національної академії медичних наук та Міністерства охорони здоров'я України», Україна) згідно інструкції застосовується у пацієнтів парентерально в разовій дозі 1,8 мл [5, 6]. Відповідно разова доза для щурів становить:  $(1,8 \text{ мл}/70 \text{ кг}) \times 6,35 = 0,16 \text{ мл/кг}$  маси тіла [13]. Перед застосуванням препарату «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» разову дозу (0,16 мл/кг) екстемпорально (ex tempore – за потребою) розводили у 0,9% р-ні NaCl з розрахунку 0,1 мл 0,9% р-ну NaCl/100 г маси тіла та вводили в/м за 60 хв. до НПЗЗ [11].

Модель гострого ексудативного запалення відтворювали субплантарним (під підошовний апоневроз) введенням у праву задню кінцівку щурів 0,1 мл 2,0% суспензії зимозану («Sigma», США) [10]. Зимозан – біополімер оболонки дріжджових клітин *Saccharomyces cerevisii*. У патогенезі зимозановго набряку провідна роль належить лейкотрієнам, що активують каскад запальних процесів [10].

Антиексудативну дію оцінювали за величиною набряку кінцівки, який оцінювали онкометрично через 1/2, 1, 2 та 3 год. після введення флогогену за допомогою водного плетизмометру [11]. Розвиток запальної реакції оцінювали за динамікою об'єму кінцівки (у мл), яку визначали за допомогою електронних ваг (Radwag WLC 0.2/C/1, Польща) та ємкості з рідиною. Об'єм кінцівки визначали за об'ємом рідини, яку виміщувала кінцівка при зануренні [14]. Протизапальну активність (ПЗА, %) в динаміці зимозан-індукованого набряку кінцівки у щурів розраховували за формулою:

$$\text{ПЗА} = \frac{\Delta V_{\text{п дослідної групи}} - \Delta V_{\text{п контрольної групи}}}{\Delta V_{\text{п дослідної групи}}} \cdot 100\%$$

де: ПЗА – протизапальна активність, %;

$\Delta V_{\text{п}}$  – приріст об'єму ушкодженої кінцівки щурів у термін спостереження  $n$  відносно вихідних показників, %.

Методи статистичної обробки. Статистичну обробку одержаних результатів проведено з ви-

користанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями «Microsoft Office Excel 2003; 2013» (Microsoft Corporation, США) за допомогою розширення «Real Statistics» (<http://www.real-statistics.com/>) у середовищі Windows 10 (Microsoft Corporation, США). 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 парно за  $t$ -критерієм Стьюдента. Співставлення показників однієї групи при повторюваних вимірюваннях за різних умов експерименту проводили за непараметричним  $t$ -критерієм Вілкоксона (Wilcoxon T test). Отримані значення порівнювали з критичними при рівні вірогідності вище 95,0% ( $p \leq 0,05$ ), вище 99,0% ( $p \leq 0,01$ ), вище 99,5% ( $p \leq 0,005$ ) та вище 99,9% ( $p \leq 0,001$ ) та робили висновок про ймовірність похибки. Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді

$$\langle M \pm m \rangle (M \pm SE),$$

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) [10].

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 № 2 від 11 березня 2020 р.).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження показало, що субплантарне введення 2,0% суспензії зимозану призвело до статистично вірогідного ( $p < 0,05$ ) збільшення об'єму ушкодженої кінцівки вже через 30 хв. на  $28,1 \pm 5,4\%$  відносно вихідних показників та становив  $2,01 \pm 0,06$  мл (табл. 1). В той же час у щурів, яким превентивно вводили КЕП (III та IV групи) зростання об'єму кінцівки статистично вірогідно ( $p < 0,05$ ) у 2,5 рази було меншим ніж у тварин контрольної групи та становило відповідно  $11,3 \pm 6,5\%$  у щурів III групи (рис. 2).

Варто зазначити, що ПЗА на тлі застосування КЕП та на тлі комбінованого застосування КЕП та ДН практично співставлялись та становили 16,9% та 16,8% відповідно. В той же час монотерапія ДН у 2,6 рази поступалась за ПЗА показникам щурів, яким вводили КЕП та становила 7,5%, проте ці розбіжності не досягали рівня статистичної значущості (рис. 2).

Подальші дослідження в динаміці показали, що у щурів контрольної групи відмічалось стрімке зростання об'єму ушкодженої кінцівки та досягали свого максимуму на 120–180 хв. – приріст об'єму становив  $103,1 \pm 8,6$ ; та  $99,6 \pm 11,7\%$  відповідно відносно фонових показників.

ПЗА ДН впродовж 60–180 хв. мала стабільну величину на рівні 23,5–25,4%, що узгоджується з літературними відомостями, що НПЗЗ впливають на ЦОГ-опосередкований шлях метаболізму АЖ і в незначній мірі впливають на ЛОГ-опосередкований шлях, який є ключовим у розвитку зимозан-індукованого запалення (рис. 1) [10].

Найвиразніша та практично співставна ПЗА відмічена на тлі застосування КЕП та комбінованого застосування ДН та КЕП. Так на 60 хв. ПЗА становила ( $p < 0,05$ ) 46,5% та 53,2% відповідно у щурів яким вводили КЕП та у щурів яким вводили КЕП та ДН, на 120 хв – 78,8% та 84,0%, а на 180 хв. – 74,8% та 79,7% відповідно (табл. 1).

Отримані данні вказують на ЛОГ-опосередкований механізм ПЗА КЕП, оскільки дослідження показало, що в пікові строки спостереження (120–180 хв.) інгібування ексудації на тлі застосування досліджуваного кріоекстракту статистично вірогідно ( $p < 0,05$ ) у 3 < рази перевищувало аналогічні показники щурів, яким вводили тільки інгібітор ЦОГ ДН.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що одним з механізмів протизапальної активності кріоконсервованого екстракту плаценти виступає інгібування ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти. На це вказувало статистично вірогідне ( $p < 0,05$ ) пригнічення зимозан-індукованого запалення у щурів на 78,8% та 74,8% на 120 та 180 хв. відповідно.

2. Показано, що на тлі комбінованого застосування диклофенаку натрію та кріоконсервованого екстракту плаценти величина протизапальної активності практично не відрізнялась від монотерапії досліджуваним кріоекстрактом, що вірогідно пов'язано із слабшим впливом досліджуваного нестероїдного протизапального засобу на ліпооксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти.

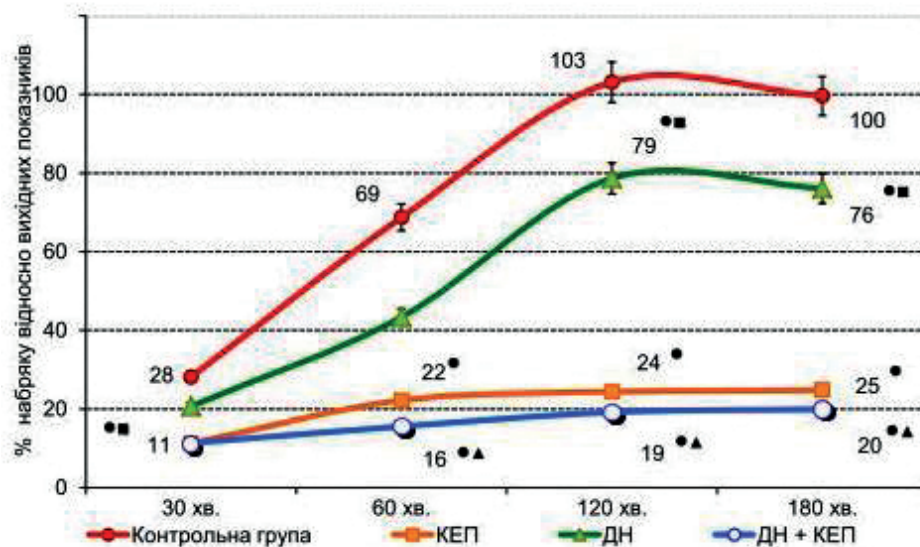


Рис. 2. Вплив КЕП та диклофенак натрію на динаміку зимозан-індукованого набряку кінцівки у щурів, %

Примітки: ● –  $p \leq 0,05$  відносно показників тварин контрольної групи, ■ –  $p \leq 0,05$  відносно показників щурів, які отримували КЕП, ▲ –  $p \leq 0,05$  відносно показників щурів, які отримували ДН

**Таблиця 1**  
**Вплив КЕП та ДН на динаміку зимозан-індукованого набряку кінцівки у щурів**  
**(M ± m (95% ДІ), n=28)**

Умови експерименту	п	Строк дослідження											
		Фон		30 хв.		60 хв.		120 хв.		180 хв.			
		Об'єм кінцівки, мл	ПЗА, %	Об'єм кінцівки, мл	ПЗА, %	Об'єм кінцівки, мл	ПЗА, %	Об'єм кінцівки, мл	ПЗА, %	Об'єм кінцівки, мл	ПЗА, %		
Контрольна група	7	1,59 ± 0,07 (95% ДІ: 1,44-1,73)	-	2,01 ± 0,06 (95% ДІ: 1,90-2,13) §	-	2,64 ± 0,09 (95% ДІ: 2,47-2,82) §	-	3,19 ± 0,05 (95% ДІ: 3,10-3,28) §	-	3,11 ± 0,05 (95% ДІ: 3,01-3,21) §	-		
КЕП	7	1,53 ± 0,05 (95% ДІ: 1,43-1,63)	16,9	1,69 ± 0,06 (95% ДІ: 1,57-1,80)*#	16,9	1,86 ± 0,04 (95% ДІ: 1,78-1,93)*#§	46,5	1,89 ± 0,03 (95% ДІ: 1,82-1,95)*#§	78,8	1,89 ± 0,07 (95% ДІ: 1,74-2,03)*#	74,8		
ДН	7	1,56 ± 0,06 (95% ДІ: 1,45-1,67)	7,5	1,86 ± 0,04 (95% ДІ: 1,78-1,93)* §	7,5	2,21 ± 0,07 (95% ДІ: 2,08-2,35)* §	25,4	2,76 ± 0,08 (95% ДІ: 2,59-2,92)* §	24,5	2,71 ± 0,07 (95% ДІ: 2,58-2,85)*§	23,5		
ДН + КЕП	7	1,56 ± 0,06 (95% ДІ: 1,43-1,68)	16,8	1,71 ± 0,06 (95% ДІ: 1,6-1,83)*	16,8	1,79 ± 0,06 (95% ДІ: 1,68-1,89)*§	53,2	1,84 ± 0,04 (95% ДІ: 1,77-1,92)*§	84,0	1,84 ± 0,08 (95% ДІ: 1,68-2,00)* <sup>ю</sup>	79,7		

**Примітки:** 1. \* – p < 0,05 відносно показників тварин контрольної групи; 2. # – p < 0,05 відносно показників щурів, які отримували КЕП; 3. ° – p < 0,05 відносно показників щурів, які отримували ДН; 3. § – p < 0,05 відносно вихідних (фон) показників (T – критерій Вілкоксона)

## ЛІТЕРАТУРА

1. Karateev AE, Aleinikova TL. Eicosanoids and inflammation. *Modern Rheumatology Journal*. 2016; 10 (4): 73–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-73-86>.
2. Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT and others; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterological Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. *Scientific and practical rheumatology*. 2018; 56: 1–29. DOI: <http://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.
3. Hladkykh FV. Preventive and treatment strategies for pharmacocorrection of gastropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Reviews of clinical pharmacology and drug therapy*. 2017; 4: 14–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.17816/RCF15414-23>.
4. Hladkykh FV, Chyzh MO. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a modern understanding of the mechanisms of damage to the digestive tract, the shortcomings of pathogenetic drugs and prospects for biological therapy of NSAID-induced esophagogastroenterocolonopathy. *Gastroenterology*. 2020; 4: 253–66. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714>.
5. Goltsev AN, ed. Placenta: cryopreservation, clinical use. Kharkiv; 2013. 268 p.
6. Pogozhykh O, Prokopyuk V, Figueiredo C, Pogozhykh D. Placenta and placental derivatives in regenerative therapies: experimental studies, history, and prospects. *Stem Cells International*. 2018; 2018: 1–14. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/4837930>.
7. Hladkykh FV, Chyzh MO. Modulation of meloxicam-induced changes in secretory and motor activity of the stomach by using placental cryoextract. *Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical sciences*. 2021; 64 (1): 84–94. DOI: <https://doi.org/10.25040/10.25040/ntsh2021.01.08> Available from: <https://mspsss.org.ua/index.php/journal/article/view/400>.
8. Hladkykh FV, Chyzh MO. The effect of cryoirrigation and cryopreserved placenta extract on the content of nitrogen monoxide in the gastric mucosa in rats with diclofenac sodium-induced gastropathy. The 58-th Annual Meeting of the Society for Cryobiology «CRYO 2021», 21–23 July, Chicago. 2021; Chicago. USA, 2021. p. 97–8.
9. Gryshchenko NG, Klimenko NA, Gorgol NI, Tatarko SV. Effect of placental cryoextract on chronic inflammation of the ovaries in mice. *Medicine today and tomorrow*. 2010; 2–3 (47–8): 7–17. Available from: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/44519>.
10. Stefanov OJ, ed. Preclinical studies of drugs: guidelines. Kyiv: Avicenna; 2001. 527 p.
11. Drogovoz SM, Belyk GV, Kudina OV, Demyanenko DV, Mohammad RD. Screening pharmacological studies of liquefied gas extracts in linden blossoms. *Pharmaceutical Journal*. 2012; 5: 94–100.
12. Sigidin YA, Arzamastsev AP, Lieberman SS, Schwartz GYa, ed. Drug therapy of the inflammatory process: experimental and clinical pharmacology of anti-inflammatory drugs: a monograph. Moscow: Medicine; 1988. 240 p.
13. Rybolovlev YuR, Rybolovlev RS. Dosage of substances for mammals by constants of biological activity. *Reports of the USSR Academy of Sciences*. 1979; 247 (6): 1513–6.
14. Fereidoni M, Ahmadiani A, Javan M, Semnanian S. An accurate and simple method for measurement of paw edema. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2000; 43 (1): 11–4. DOI: [http://doi.org/10.1016/s1056-8719\(00\)00089-7](http://doi.org/10.1016/s1056-8719(00)00089-7).

*Стаття надійшла до редакції 14.07.2021*