

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.10](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.10)Ф. В. Гладких<sup>1,2</sup>, І. В. Кошурба<sup>1,3</sup>, М. О. Чиж<sup>1</sup><sup>1</sup>Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»

Харків, Україна

<sup>2</sup>Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України

Харків, Україна

<sup>3</sup>Комунальне некомерційне підприємство «Чернівецький обласний перинатальний центр», Чернівці, УкраїнаF. V. Hladkykh<sup>1,2</sup>, I. V. Koshurba<sup>1,3</sup>, M. O. Chyzh<sup>1</sup><sup>1</sup>State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine

Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>Communal non-profit enterprise «Chernivtsi Regional Perinatal Center» Chernivtsi, Ukraine

## ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИУЛЬЦЕРОГЕННОЇ АКТИВНОСТІ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ГОСТРОМУ ТА ХРОНІЧНОМУ УРАЖЕННЯХ ШЛУНКА

### Characteristics of the antiulcerogenic activity of cryopreserved placenta extract in acute and chronic lesions of the stomach

#### Реферат

На сьогоднішній день в Україні зареєстровано близько 5 млн хворих на виразкову хворобу, а ринок лікарських засобів з доведеною противиразковою активністю перевищує 500 найменувань, проте проблема ефективної терапії далека від свого вирішення. У якості нового противиразкового засобу нашу увагу привернув кріоекстракт плаценти.

**Мета роботи.** Оцінити противиразкову активність кріоекстракту плаценти людини при гострому та хронічному ульцерогенезі.

**Матеріали та методи.** Дослідженнях противиразкової активності проводили на 56 щурах-самцях масою у два етапи: на моделі гострого серотонінового ульцерогенезу за лікувально-профілактичного режиму застосування кріоекстракту плаценти та на моделі хронічного оцтовокислого ураження шлунка за лікувального режиму застосування.

**Результати та обговорення.** Лікувально-профілактичне введення кріоекстракту плаценти проявляє противиразкову активність

#### Abstract

To date, Ukraine has registered about 5 million patients with ulcer disease, and the market of drugs with proven anti-ulcer activity exceeds 500 names, but the problem of effective therapy is far from being solved. Cryoextract of the placenta attracted our attention as a new domestic biotechnological anti-ulcer agent.

**Purpose of the study.** To characterize the antiulcer activity of cryoextract of human placenta in acute and chronic ulcerogenesis.

**Materials and methods.** Studies of antiulcer activity were carried out on 56 male rats weighing 200–220 g in two stages: on the model of acute serotonin ulcerogenesis (28 rats) under the therapeutic and prophylactic regimen of placenta cryoextract and on the model of chronic acetic acid damage to the stomach (28 rats) under the therapeutic regimen application of the specified cryoextract.

**Results and discussion.** The study showed that the therapeutic and prophylactic injection of the cryoextract of the placenta shows a pronounced

на моделі серотонін-індукованого ураження шлунка – зниження виразкового індексу у 13,7 рази порівняно з аналогічним показником у групі нелікованих тварин та становив відповідно 0,3 та 4,1. На тлі введення кріоекстракту плаценти вдвічі рідше зустрічались геморагічні ураження слизової шлунка, відповідно на тлі введення езомепразолу – у 57,1% щурів, а на тлі введення кріоекстракту плаценти – у 28,6% щурів. Досліджуваному кріоекстракту притаманна цитопротективна дія на слизову оболонку шлунка на тлі оцтовокислого ураження. На це вказувало зниження виразкового індексу на 30,0% відносно показників нелікованих тварин.

**Висновки.** Встановлено, що кріоекстракту плаценти людини притаманна виразна противиразкова активність як при гострому так і при хронічному експериментальному ульцерогенезі на що вказувало зниження ерозій та виразок слизової оболонки шлунка.

**Ключові слова:** кріоекстракт плаценти, серотонінова виразка, оцтовокисла виразка, противиразкова активність.

*antiulcer activity in the model of serotonin-induced gastric damage, which was indicated by a decrease in the ulcer index by 13,7 times compared to a similar indicator in the group of untreated animals and was 0,3 and 4, respectively. 1. Hemorrhagic lesions of the gastric mucosa occurred twice as often against the background of placenta cryoextract administration, respectively, against the background of esomeprazole administration – in 57,1% of rats, and against the background of placenta cryoextract administration – in 28,6% of rats. It was established that the investigated cryoextract has a cytoprotective effect on the mucous membrane of the stomach against the background of acetic acid damage. This was indicated by a statistically significant ( $p < 0,05$ ) decrease in the ulcer index by 30,0% compared to the indicators of untreated animals.*

**Conclusions.** It was established that the cryoextract of the human placenta has pronounced antiulcer activity both in acute and chronic experimental ulcerogenesis, which was indicated by a statistically significant decrease in erosions and ulcers of the gastric mucosa.

**Keywords:** placenta cryoextract, serotonin ulcer, acetic acid ulcer, antiulcer activity.

## ВСТУП

На сьогоднішній день в Україні зареєстровано близько 5 млн хворих на виразкову хворобу (ВХ) [1]. Вчення про патогенез ВХ змінювалося залежно від панівних у певні періоди часу поглядів [1, 2]. Наразі відома ціла низка теорій етіології та патогенезу ВХ: запальна (Ф. Уден, 1917 р.; С. Rokitansky, 1842 р.), гастритична (J. Cruveilhier, 1829 р.), пептична (Н. Quincke, 1882 р.), судинна (R. Virchow, 1853), спастична (А. Кау, 1870 р.), інфекційна (Labert, 1851 р.; М. Letull, 1888 р.; Е. Payr, 1907 р., В. Marshall, J. Warreh, 1983 р.), механічна (А. Forster, 1854 р.;

Dekker, 1887 р.; L. Aschoff), теорія порушення вегетативної іннервації шлунка (G. Bergmann, 1913 р.), нейротрофічна (М.Д. Стражеско, 1944 р.), кортико-вісцеральна (К.М. Биков, 1949 р.; І.Т. Курцин, 1952 р.), стресова теорія Г. Сельє (1953 р.) та ін., проте кожна з перерахованих теорій висвітлює лише окремий елемент, в той час як ВХ вочевидь має на порядок складніший етіопатогенетичний механізм розвитку [2, 3]. Загально визнаною концепцією розвитку ВХ є порушення рівноваги між захисними та агресивними чинниками стійкості слизової оболонки шлунка (СОШ), яка знайшла своє відображення у вагах Н. Шей (рис. 1).

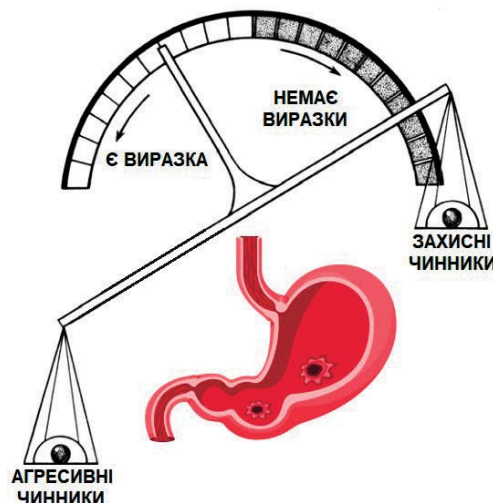


Рис. 1. Ваги Н. Шей (1959 р.): співвідношення агресивних та захисних чинників

Наведене різноманіття теорій патогенезу ВХ зумовило свого часу появу великої кількості лікарських засобів, які вибірково впливали, як передбачалося спочатку, на ті чи інші патогенетичні механізми захворювання. Ринок лікарських засобів з доведеною противиразковою активністю (ПВА) на сьогоднішній день перевищує 500 найменувань, проте проблема ефективної терапії далека від свого вирішення [1, 2].

У якості нового вітчизняного біотехнологічного противиразкового засобу увагу привернув кроекстракт плаценти (КЕП), створений науковцями Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (ІПКІК НАН України) [4, 5, 6]. Як відомо, плацента є продуцентом широкого спектру біологічно активних речовин, які забезпечують процеси трофіки та білковий синтез, газообмін, гормонovidілення та гормонорегуляцію, регуляцію кров'яного тиску, зсідання крові, антиоксидантну функцію та виділення метаболітів, депонування речовин, імунну регуляцію, регуляцію процесів перекисного окислення ліпідів та ін. (табл. 1) [7, 8, 9].

#### МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити противиразкову активність кроекстракту плаценти людини при гострому та хронічному ульцерогенезі.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження ПВА КЕП проводили на 56 щурів-самцях масою 200–220 г у два етапи: (I) на моделі гострого серотонінового ульцерогенезу (28 щурів) за лікувально-профілактичного режиму застосування КЕП та (II) на моделі хронічного оцтовокислого ураження шлунка (28 щурів) за лікувального режиму застосування КЕП [11].

Перед моделюванням виразкових пошкоджень тварини впродовж 12 год були позбавлені доступу до їжі з доступом до води *ad libitum* та усуненням явища копрофагії.

На першому етапі 28 щурів-самців було розділено на 4 групи:

I – інтактні щури ( $n = 7$ );

II (контроль) – щури з модельною патологією (серотонін-індуковане ураження шлунка) без лікування ( $n = 7$ );

III – щури ( $n = 7$ ) з серотоніновим ураження шлунка, яким вводили КЕП (0,16 мл/кг маси тіла, внутрішньом'язово (в/м)) [5, 11];

IV – щури ( $n = 7$ ) з серотоніновим ураження шлунка, яким вводили езомепразол (50 мг/кг, внутрішньошлунково (в/шл)) [Автор].

Модель гострої серотонін-індукованої виразки шлунка відтворювали одноразовим внутрішньоочеревинним (в/о) введенням серотоніну (30 мг/кг) [11]. Тварин виводили з експерименту через 24 год після введення вказаного нейромедіатору. КЕП та езомепразол вводили у лікувально-профілактичному режимі – 1 р/д впродовж 3 днів до введення серотоніну та через 60 хв після введення серотоніну [6, 11].

На другому етапі 28 щурів-самців було розділено на 4 групи:

I – інтактні щури ( $n = 7$ );

II (контроль) – щури з модельною патологією (ураження шлунка, індуковане оцтовою кислотою без лікування ( $n = 7$ );

III – щури ( $n = 7$ ) з оцтовокислим ураження шлунка, яким вводили КЕП (0,16 мл/кг маси тіла, внутрішньом'язово (в/м)) [5, 11];

IV – щури ( $n = 7$ ) з оцтовокислим ураженням шлунка, яким вводили езомепразол (50 мг/кг, внутрішньошлунково (в/шл)) [11].

Модель хронічної оцтовокислої виразки шлунка відтворювали під інгаляційним наркозом. Проводили лапаротомію та вводили 0,05 мл 30,0% розчину оцтової кислоти субсерозно у стінку шлунка. Введення оцтової кислоти призводить до формування виразкового дефекту шлунка через 24 год, на 3 добу утворюється кратероподібна виразка з грануляційним валом, а на 12–15 день відбувається рубцювання [6, 11]. КЕП та езомепразол застосовували у лікувальному режимі – 1 раз на день через день (5 введень) після моделювання ацетатної виразки [11]. Тварин виводили з експерименту через 10 днів після введення розчину оцтової кислоти. Евтаназію тварин проводили шляхом цервікальної дислокації під інгаляційним наркозом. Після лапаротомії по білій лінії живота (*linea alba abdominis*) проводили оцінку розміру шлунка (здуття) та наявності 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 лікарських засобів 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: 0 балів – ознака відсутня; 1 бал – ознака слабо виражена; 2 бали – ознака виражена помірно; 3 бали – ознака добре виражена [11].

Крім того проводили оцінку стану СОШ за бальною шкалою Яковлевої Л.В. (табл. 1) [5, 8, 11].

## Біологічно активні речовини, які містяться в кріоекстракті плаценти

Назва біологічно активних речовини	Характеристика	Вміст
-1-	-2-	-3-
$\alpha$ -фетопротеїн	Активатор (або інгібітор) росту ембріональних, трансформованих, активованих імунокомпетентних клітин	$429 \pm 75$ мМЕ/мл
Хоріонічний гонадотропін	Активатор імунної системи, стимулює виробку стероїдних гормонів (тестостерон та естрадіол)	$26,8 \pm 8$ мМЕ/мл
Естрадіол	Репродуктивна функція, кардіопротекторна дія	$755 \pm 48$ пМоль/мл
Прогестерон	Репродуктивна функція, кардіопротекторна дія	$226 \pm 110$ нМоль/мл
Пролактин	Вплив на розвиток вторинних статевих ознак, еритропоетична дія, регуляція жирового обміну	$705 \pm 129$ мМЕ/мл
$\alpha$ -мікроглобуліну фертильності	Підготовка до вагітності, процес зачаття, нормальний розвиток фетоплацентарної одиниці	$1470 \pm 173$ нг/мл
Лактоферин	Стимуляція лактації	$1270 \pm 223$ нг/мл
Соматотропний гормон	Гормон росту, анаболічна дія	$5,64$ нг/мл
Лютеїнізуючий гормон	Гормон гіпофізу, секреція естрогенів, прогестерону, тестостерону	$7,8 \pm 1,9$ МЕ/л
Фолікулостимулюючий гормон	Гормон гіпофізу, сприяє дозріванню фолікулів в яєчниках та сперматогенезу	$7,1 \pm 2,3$ мМЕ/л
Тестостерон	Диференціювання та функціонування репродуктивної системи, анаболічна дія	$3,68 \pm 1,06$ нМоль/мл
Тиреотропний гормон	Стимуляція функції щитоподібної залози, імуномодельюча дія	$291 \pm 13$ мМЕ/л
Трийодтиронін	Стимуляція обміну речовин, росту та диференціювання тканин, процеси розмноження, гемопоез	$2,1 \pm 0,6$ пМоль/л
Тироксин	Стимуляція обміну речовин, росту та диференціювання тканин, процеси розмноження, гемопоез	$5,6 \pm 0,99$ пМоль/л
Кортизол	Обмін білків, вуглеводів, жирів та нуклеїнових кислот	$1392 \pm 515$ нМоль/мл
Колоніестимулюючий фактор	Проліферація клітин кісткового мозку	$9,87$ нг/мл
ФНП- $\alpha$	Інгібітор проліферації ракових клітин	$84,5$ пкг/мл
ІЛ1 $\alpha$	Регуляція диференціювання поліпотентних стовбурових клітин, імуноендокринної системи	$201,7$ пкг/мл
ІЛ4	Регуляція диференціювання поліпотентних стовбурових клітин, імуноендокринної системи	$21,7$ пкг/мл
ІЛ6	Регуляція диференціювання поліпотентних стовбурових клітин, імуноендокринної системи	$114,9$ пкг/мл
Загальний білок	Пластична функція	$76,5 \pm 14$ 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%

Розрахунок інтегрального показника стану СОШ – ВІ проводили за формулою:

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

ПВА (%) визначали за формулою:

$$ПВА = \frac{ВІ \text{ дослідної групи} - ВІ \text{ контрольної групи}}{ВІ \text{ контрольної групи}} \times 100$$

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 виразки діаметр до 4 мм
4	Декілька виразок діаметром до 4 мм
5	Перфоративна виразка

Методи статистичної обробки. Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням *t*-критерієм Ст'юдента, *U*-критерію Манна-Уїтні, *W*-критерію Шапіро-Вілка, критерію Левена та *F*-критерію кутового перетворення Фішера. Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді « $M \pm m$ », де  $M$  – середнє арифметичне значення,  $m$  – стандартна похибка середнього арифметичного або  $M$  (95% ДІ: 5–95%), де 95% ДІ: – 95% довірчий інтервал. 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 –  $UQ$ ) [12]. Біоетичні аспекти дослідження. Всі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами виконано з урахуванням вимог належної лабораторної практики «Good Laboratory Practice» 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. Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комітетом з біоетики при ІПКіК НАН України (витяг з протоколу № 5 від 22 листопада 2022 р.). Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано в рамках відомчої науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців» (термін виконання: 2022–2026 рр., керівник – в.о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України, к. мед. н., старший дослідник Чиж М.О.).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що в/о введення серотоніну викликає ураження СОШ у 100% тварин (табл. 3). У всіх тварин контрольної групи (щери зі змодельованою серотоніновою виразкою шлунка без

лікування) виявлено виразну гіперемію та множинні ерозії та геморагії СОШ. Крім того відзначався помірно-виражений набряк (2 [1,5; 2] бали) та порушення складчастості (2 [1; 2] бали) СОШ (табл. 3).

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

Встановлено, що за величиною противиражкової активності на моделі серотонін-індукованої виразки шлунка у щурів КЕП перевищував за ефективністю референс-препарат езомепразол. На це вказувало у 1,6 разів 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 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.

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  $4,3 \pm 0,29$  (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 ослабили його пошкоджуючу дію на СОШ. Так у щурів, яким вводили

КЕП ВІ статистично вірогідно ( $p < 0,05$ ) знизився на 30,0% 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% щурів (табл. 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 інших груп.

Таблиця 3

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

Умови досліджу	n		Здуття	Ерозії та геморагії	Гіперемія	Набряк	Поруш. складчастості	Кількість 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* <sup>#</sup> (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* <sup>#</sup> (42,9)	2/7 (28,6)	0/7* (0)	0/7* (0)	3/7* <sup>#</sup> (42,9)	0,7 ± 0,29* <sup>#</sup> (95% ДІ: 0,2–1,3)	0,3
		Бали	0	0 [0; 2]* <sup>#</sup>	0 [0; 1]* <sup>#</sup>	0	0			
Серотонін + Езомепразол	7	Абс. (%)	0/7 (0)	3/7* <sup>#</sup> (42,9)	4/7* <sup>#</sup> (57,1)	2/7* <sup>#</sup> (28,6)	2/7* <sup>#</sup> (28,6)	3/7* <sup>#</sup> (42,9)	1,2 ± 0,31* <sup>#</sup> (95% ДІ: 0,6–1,8)	0,5
		Бали	0	0 [0; 2]* <sup>#</sup>	0 [0; 2,5]* <sup>#</sup>	0 [0; 1]* <sup>#</sup>	0 [0; 1]* <sup>#</sup>			

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

Таблиця 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 досліджу	n		Здуття	Ерозії та геморагії	Гіперемія	Набряк	Поруш. складчастості	Кількість 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]* <sup>#</sup>	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* <sup>#</sup> (95% ДІ: 2,4–3,6)	3,0
		Бали	0	0 [0; 2,5]* <sup>#</sup>	2 [0; 2,5]*	0 [0; 1,5]	2 [0; 2,5]*			
Оцтова кислота + Езомепразол	7	Абс. (%)	5/7* (71,4)	3/7* <sup>#</sup> (42,9)	3/7* <sup>#</sup> (42,9)	2/7 (28,6)	4/7* (57,1)	7/7* (100)	2,3 ± 0,29* <sup>#</sup> (95% ДІ: 1,7–2,8)	2,3
		Бали	2 [1; 2]*	0 [0; 2]* <sup>#</sup>	0 [0; 2,5]* <sup>#</sup>	0 [0; 1,5]	2 [0; 2]* <sup>#</sup>			

*Примітки:* 1. \* –  $p < 0,05$  відносно показників інтактних тварин; 2. # –  $p < 0,05$  відносно показників щурів, яким вводили тільки оцтову кислоту; 3. ° –  $p < 0,05$  відносно показників щурів, яким вводили оцтову кислоту та езомепразол

## ВИСНОВКИ

1. Лікувально-профілактичне введення КЕП проявляє виразну противиразкову активність на моделі серотонін-індукованого ураження шлунка, на що вказувало зниження виразкового індексу у 13,7 разів порівняно з аналогічним показником у групі нелікованих тварин та становив відповідно 0,3 та 4,1. На тлі введення КЕП

вдвічі рідше зустрічались геморагічні ураження слизової шлунка, відповідно на тлі введення езомепразолу – у 57,1% щурів, а на тлі введення КЕП – у 28,6% щурів.

2. КЕП притаманна цитопротективна дія на слизову оболонку шлунка на тлі оцтовокислого ураження. На це вказувало статистично вірогідне ( $p < 0,05$ ) зниження виразкового індексу на 30,0% відносно показників нелікованих тварин.

## REFERENCES

1. Sabadishin RO. Gastric ulcer: etiological and pathogenetic causes. *Medicine of Ukraine*. 2021; 7 (253): 24–7. DOI: [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.7\(253\).245652](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.7(253).245652).

2. Bereda G. Peptic Ulcer Disease: Definition, Pathophysiology, and Treatment. *Journal of Biomedical and Biological Sciences*. 2022; 1 (2): 1–10.

3. Aumpan N, Mahachai V, Vilaichone RK. Management of *Helicobacter pylori* infection. *An Open Access Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2022; 7 (1): 3–15. DOI: <https://doi.org/10.1002/jgh3.12843>.

4. Pan SY, Chan MKS, Wong MBF, 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>.

5. Hladkykh F. V. 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>.

6. 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/afmna139-33036>.

7. Hladkykh FV. Anti-inflammatory properties of diclofenac sodium on the background of combined use with cryopreserved placenta extract in the experiment. *Problems of cryobiology and cryomedicine*. 2021; 31 (4): 364–7. DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo31.04.364>.

8. Koshurba IV, Chyzh MO, Hladkykh FV, Belochkina IV. Influence of placenta cryoextract on the liver metabolic and functional state in Case of D-galactosamine hepatitis. *The Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2022; 6 (2): 64–67. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2022.6.2.264774>.

9. Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO, Belochkina IV, Rubleva TV. Hepatotropic effects of triple antiulcer therapy and placenta cryoextract: the role of sex factors in lipoperoxidation. *Fiziologichniy Zhurnal*. 2022; 68 (5): 25–32. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz68.05.025>.

10. Koshurba IV. Study of the effect of cryopreserved placenta extract on the processes of cytolysis and lipid peroxidation in CCl<sub>4</sub>-induced liver damage. *Modern Medical Technology*. 2022; 3 (54): 46–54. DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(54\).2022.9](https://doi.org/10.34287/MMT.3(54).2022.9).

11. Vogel HG, ed. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2008; 2071 p.

12. Zar J.H. *Biostatistical analysis* (5 ed.). Prentice-Hall, Englewood. 2014; 960 p.

*Стаття надійшла до редакції 15.02.2023*