

ОЦІНКА АНТИУЛЬЦЕРОГЕННОГО ЕФЕКТУ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО ЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ НА МОДЕЛІ СПИРТОВО-ПРЕДНІЗОЛОНОВОГО УРАЖЕННЯ ШЛУНКУ

¹Кошурба І.В. <https://orcid.org/0000-0002-4595-9245>

^{2,3}Гладких Ф.В. <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>

²Чиж М.О. <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>

¹Комунальне некомерційне підприємство «Чернівецький обласний перинатальний центр», Чернівці, Україна

²Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, Харків, Україна

³Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

koshurba@gmail.com

Актуальність. Виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки зустрічається у 6-10 % дорослого населення, а летальність за пептичної виразки сягає від 5 до 15 %. Консервативне лікування зазначеної патології майже завжди передбачає застосування антисекреторних та антибактеріальних препаратів. Але існуючі на сьогодні схеми лікування виразкової хвороби, орієнтовані на ключові патогенетичні механізми, не враховують індивідуальні адаптаційні та трофологічні особливості пацієнтів. Тому у якості потенційного противиразкового засобу нашу увагу привернув кріоекстракт плаценти («Кріоцелл-кріоекстракт плаценти»), який, за даними літератури, нівелює ulcerогенну дію протизапальних засобів нестероїдної природи, не впливаючи при цьому на їх терапевтичну ефективність.

Ціль: охарактеризувати антиульцерогенний ефект лікувально-профілактичного застосування кріоконсервованого екстракту плаценти на моделі спиртово-преднізолонового ураження шлунку у щурів.

Матеріали та методи. Дослідження проведене на 28 щурах-самцях масою 200-220 г, рандомізованих на чотири групи: I (n=7) – інтактні щури, II (n=7) – контроль – щури з модельною патологією (спиртово-преднізолонове ураження шлунку) без лікування, III (n=7) – щури зі спиртово-преднізолоновим ураження шлунку, яким вводили кріоекстракт плаценти (0,16 мл/кг маси тіла, внутрішньом'язово), IV (n=7) – щури зі спиртово-преднізолоновим ураження шлунку, яким вводили референс-препарат езомепразол, інгібітор протонної помпи (50 мг/кг, внутрішньошлунково). Ураження шлунку у щурів моделювали внутрішньошлунковим одноразовим введенням преднізолону (20 мг/кг), розчиненого у 80,0 % етиловому спирті (0,6 мл/100 г маси тіла тварини). Кріоекстракт плаценти вводили у профілактичному режимі – 1 раз на день впродовж 3 днів до введення спиртово-преднізолонової суміші та 1 раз через 60 хв після. Через 24 год. після введення суміші щурів виводили з експерименту та проводили оцінку розміру шлунку та наявності спайкових процесів з суміжними органами. Слизову оболонку шлунку (СОШ) оцінювали макроскопічно за наступними критеріями: наявність ерозій та геморагій, гіперемія, набряк та порушення складчастості. Для кожної групи проводили розрахунок відсоткового складу піддослідних тварин за вказаними ознаками та середнє значення їх виразності, розраховували значення виразкового індексу.

Результати. Дослідження показало, що введення кріоекстракту плаценти, як і референс-препарату езомепразолу, призвело до статистично вірогідного ($p < 0,05$) зниження втрічі поширеності виразкових уражень шлунку у щурів після введення спиртово-преднізолонової суміші. Застосування кріоекстракту плаценти у лікувально-профілактичному режимі призвело до статистично вірогідного ($p < 0,05$) зниження значення виразкового індексу у 13 разів відносно показників щурів контрольної групи, а середній бал макроскопічної оцінки стану слизової оболонки шлунку був у 3,5 рази нижчим та становив $1,1 \pm 0,24$ та $3,9 \pm 0,26$, відповідно. У тварин, яким вводили езомепразол, у 2 рази частіше відмічалась помірно виражена (2 [0,5; 3] бали) гіперемія СОШ (57,1% та 28,6 %, відповідно) та у 3 рази частіше відмічався помірно виражений (2 [0; 2] бали) набряк СОШ. Крім того, набряк СОШ у щурів, яким вводили езомепразол, призвів до виразного (3 [2; 3] бали) порушення складчастості СОШ у 71,4% щурів. На відміну від застосування езомепразолу, кріоекстракт плаценти виразніше нівелював індуковану введенням спиртово-преднізолонової суміші гіперемію та набряк слизової оболонки шлунку, які відмічались відповідно лише у 28,6% та 14,3% щурів.

Висновки. Лікувально-профілактичне застосування кріоекстракту плаценти супроводжувалось статистично вірогідною ($p < 0,05$), співставною з езомепразолом, противиразковою ефективністю на моделі спиртово-преднізолонового ураження шлунку та становила 92,3%.

Ключові слова: кріоконсервований екстракт плаценти, виразкова хвороба шлунку, противиразкова терапія, слизова оболонка шлунку, спиртово-преднізолонове ураження шлунку.

Актуальність. Виразкова хвороба (ВХ) шлунку та дванадцятипалої кишки зустрічається у 6-10 % дорослого населення, а летальність за пептичної виразки сягає від 5 до 15 % [1, 2]. Консервативне

лікування ВХ майже завжди передбачає застосування антисекреторних та антибактеріальних препаратів з метою ерадикації *Helicobacter pylori* й потребує повторюваного у часі курсового

лікування. Проте застосування переважно стандартних схем лікування супроводжується зниженням індивідуалізації пацієнтоцентричного підходу, і, як наслідок, сприяє низькому камплаєнсу серед хворих [2, 3].

Існуючі на сьогодні схеми лікування ВХ, орієнтовані на ключові патогенетичні механізми, не враховують індивідуальні адаптаційні та трофологічні особливості пацієнтів. У якості потенційного противиразкового засобу нашу увагу привернув кріоекстракт плаценти (КЕП), який, за даними літератури, нівелює ульцерогенну дію протизапальних

засобів нестероїдної природи, не впливаючи при цьому на їх терапевтичну ефективність [4, 5, 6].

Вперше кріоконсервований препарат плацентарної тканини людини отримано науковцями Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (далі – *ІПКіК НАН України*), які й розробили та впровадили в практику унікальну методику його тривалого зберігання у низькотемпературному середовищі [7, 8, 9]. Плацента є природним «депо» та продуцентом практично всього спектру біологічно активних речовин (табл. 1), що забезпечують ріст

Таблиця 1

Біологічно активні речовини, які містяться в кріоекстракті плаценти [7]

Назва біологічно активних речовин	Характеристика	Вміст
α -фетопротейн	Активатор (або інгібітор) росту ембріональних, трансформованих, активованих імунотропних клітин	429 ± 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 ± 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 -мікроглобулін 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	$7,8 \pm 1,9$ 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 ± 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 ± 515 нМоль/мл
Колонієстимулюючий фактор	Проліферація клітин кісткового мозку	$9,87$ нг/мл
ФНП- α	Інгібітор проліферації ракових клітин	$84,5$ пкг/мл
ІЛ1 β	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	$20-30$ %

та розвиток плоду під час внутрішньоутробного розвитку. Вона забезпечує процеси трофіки та білковий синтез, газообмін, гормонovidілення 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. [7, 8, 9].

Ціль: охарактеризувати антиульцеровий ефект лікувально-профілактичного застосування кріоконсервованого екстракту плаценти на моделі спиртово-преднізолонового ураження шлунку у щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

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.).

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», затвердженій 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». Програму досліджень розглянуто та погоджено Комітетом з біоетики при ІПКіК НАН України.

Дослідження проведено на 28 щурах-самцях масою 200-220 г. [10, 11], рандомізованих на чотири групи:

- I (n=7) – інтактні щури;
- II (n=7) – контроль – щури з модельною патологією (спиртово-преднізолонове ураження шлунку) без лікування;

- III (n=7) – щури зі спиртово-преднізолоновим ураження шлунку, яким вводили КЕП (0,16 мл/кг маси тіла [4, 5, 7], внутрішньом'язово);

- IV (n=7) – щури зі спиртово-преднізолоновим ураження шлунку, яким вводили референс-препарат езомепразол (50 мг/кг, внутрішньошлунково), який за механізмом дії є інгібітором протонної помпи [12, 13].

Модель спиртово-преднізолонового ураження шлунка. Впродовж 12 год. щури були позбавлені доступу до їжі з доступом до води *ad libitum* та усуненням явища копрофагії. Через 12 год голодування щурам внутрішньошлунково одноразово вводили преднізолон (20 мг/кг), розчинений у 80,0 % етиловому спирті (0,6 мл/100 г маси тіла тварини) [10]. Використання спиртово-преднізолонової суміші (СПС) обґрунтоване синергізмом ульцерової дії компонентів – кортикостероїд преднізолон гальмує біосинтез простагландинів, що призводить до ослаблення стійкості слизової оболонки шлунку (СОШ) до дії агресивних факторів шлункового соку, а спирт за цих умов виразно проявляє власний ульцеровий потенціал [10]. Через 24 год. після введення СПС щурів виводили з експерименту.

КЕП отримано у Державному підприємстві «Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини НАН, 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 [7]. Різниця цільової концентрації речовин в крові ссавців та людини, яка залежить від інтенсивності їх надходження та елімінації, обумовлює видові відмінності в дозах лікарських препаратів для досягнення еквівалентних ефектів. Тому для екстраполяції середньотерапевтичних доз для людини на ізоефективні дози для щурів нами здійснено перерахунок за методом Риболовлева Ю.Р. та співав. [12]. Препарат «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти», згідно інструкції, застосовується у пацієнтів парентерально в разовій дозі 1,8 мл. Відповідно, разова доза для щурів становить: $(1,8 \text{ мл} / 70 \text{ кг}) \times 6,35 = 0,16 \text{ мл} / \text{кг маси тіла}$, або відповідно 0,02 мл / 100 г маси тіла щура. Перед застосуванням препарату «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» разову дозу (0,16 мл/кг) екстемпорально (*ex tempore* – за потребою) розводили у 0,9 % розчині NaCl (ПрАТ «Фармацевтична фірма Дарниця», Україна) з розрахунку 0,1 мл 0,9 % розчину NaCl / 100 г маси тіла.

КЕП вводили внутрішньом'язово у лікувально-профілактичному режимі – 1 раз на день впродовж 3 днів до введення СПС та через 60 хв після введення СПС. Через 24 год. після введення СПС шурів виводили з експерименту шляхом первікальної дислокації під інгалаційним «рауш-наркозом». Після лапаротомії по білій лінії живота (*linea alba abdominis*) проводили оцінку розміру шлунку (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 шлунку оцінювали макроскопічно за наступними критеріями: наявність ерозій та геморагій, гіперемія, набряк та порушення складчастості слизової оболонки. Для кожної групи проводили розрахунок відсоткового складу піддослідних тварин за вказаними ознаками та середнє значення їх виразності, яку оцінювали за бальною шкалою [14]:

- 0 балів – ознака відсутня;
- 1 бал – ознака слабо 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) [10, 14].

Таблиця 2

Бальна оцінка стану СОШ

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 діаметром до 4 мм
4	Декілька виразок діаметром до 4 мм
5	Перфоративна виразка.

Розрахунок інтегрального показника стану СОШ – ВІ проводили за формулою:

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

Противиразкову активність (ПВА, %) визначали за формулою:

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

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням 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-Вілкі (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 Стюдента. При ненормальному розподілі принаймні однієї з груп незалежних величин відмінності між ними визначали попарно за непараметричним ранговим U-критерієм Манна-Уїтні (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 $M \pm m$ ($M \pm SE$), 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). 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) [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження показало, що введення СПС викликало ураження СОШ у 100% шурів у вигляді виразної гіперемії, набряку та порушення складчастості. У всіх тварин контрольної групи відмічались ерозивні та виразкові ураження і ВІ відповідно становив 3,9 (табл. 3). Ці дані узгоджу-

ються із даними літератури про відтворюваність СПС-індукованого ураження СОШ [15].

Застосування кріоекстракту плаценти, як і референс-препарату езомепразолу, призвело до статистично вірогідного ($p < 0,05$) зниження втричі поширеності виразкових уражень шлунка у щурів після введення СПС. 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.

Лікувально-профілактичне застосування і езомепразолу, і КЕП у лікувально-профілактичному режимі супроводжувалось співставною ПВА, яка становила відповідно 97,4% та 92,3% (табл. 3). Так, ерозії та виразкові ушкодження СОШ на тлі застосування досліджуваних препаратів виявлені тільки у 28,6% щурів.

Слід зазначити, що на відміну від щурів, яким вводили КЕП, у тварин, яким вводили езомепразол, у 2 рази частіше відмічалась помірно виражена (2 [0,5; 3] бали) гіперемія СОШ (57,1% та 28,6%, відповідно) та у 3 рази частіше відмічався помірно виражений (2 [0; 2] бали) набряк СОШ (табл. 3). Крім того, набряк СОШ у щурів, яким вводили езомепразол, призвів до виразного (3 [2; 3] бали)

порушення складчастості СОШ у 71,4% щурів. Виявлені зміни СОШ на тлі застосування вказаного інгібітору протонної помпи можуть бути обумовлені порушенням мікробіому травного тракту внаслідок зниження кислотності шлункового соку.

ВИСНОВКИ

Лікувально-профілактичне застосування кріоекстракту плаценти супроводжувалось статистично вірогідною ($p < 0,05$), співставною з езомепразолом, противиразковою ефективністю на моделі спиртово-преднізолонового ураження шлунку та становила 92,3%.

На відміну від застосування езомепразолу, кріоекстракт плаценти виразніше нівелював індуковану введенням спиртово-преднізолонової суміші гіперемію та набряк слизової оболонки шлунку, які відмічались відповідно лише у 28,6% та 14,3% щурів.

Конфлікт інтересів. Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Таблиця 3

Вплив кріоекстракту плаценти на стан слизової оболонки шлунку на моделі спиртово-преднізолонового ульцерогенезу, за лікувально-профілактичного режиму введення ($M \pm m$ (95% ДІ) або Me [LQ; UQ], $n=28$)

Група	Вимірюваний параметр, абс / % / бали					Виразки абс / %	Середній бал макроскопічної оцінки стану СОШ в групі	ВІ	ПВА, %
	Здуття	Ерозії та геморагії	Гіперемія	Набряк	Порушення складчастості				
Інтактні, $n=7$	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0 / 0	0 / 0	0	0	-
СПС, $n=7$	3 / 42,9* / 0 [0; 2]	7 / 100* / 3 [2,5; 3]*	7 / 100* / 3 [3; 3]*	7 / 100* / 3 [2,5; 3]*	7 / 100 / 3 [2,5; 3]*	7 / 100*	$3,9 \pm 0,26^*$ (95%ДІ:3,3-4,4)	3,9	-
СПС + КЕП, $n=7$	0 / 0 / 0	2 / 28,6 [#] / 0 [0; 0,5] [#]	2 / 28,6 [#] / 0 [0; 1,5] [#]	1 / 14,3 [#] / 0 [0; 0]	0 / 0 [°] / 0	2 / 28,6 [#]	$1,1 \pm 0,24^{*°}$ (95%ДІ:0,7-1,6)	0,3	92,3
СПС+ Езомепразол, $n=7$	0 / 0 / 0	2 / 28,6 [#] / 2 [1; 3]*	4 / 57,1 / 2 [0,5; 3]*	3 / 42,9 [#] / 2 [0; 2] [#]	5 / 71,4 / 3 [2; 3]*	2 / 28,6 [#]	$0,4 \pm 1,17^{*#}$ (95%ДІ:0,1-0,8)	0,1	97,4

Примітки:

- * – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин;
- # – $p < 0,05$ відносно показників щурів, яким вводили тільки СПС;
- ° – $p < 0,05$ відносно показників щурів, яким вводили СПС та езомепразол.

Джерела фінансування. Фінансування видатками Державного бюджету України. Всі автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

REFERENCES

1. Sverden E, Agreus L, Dunn JM, Lagergren J. Peptic ulcer disease. *British Medical Journal*. 2019;367:l5495. DOI: 10.1136/bmj.l5495
View at:
Publisher Site: <https://www.bmj.com/content/367/bmj.l5495/related>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578179/>
2. Shell EJ. Pathophysiology of peptic ulcer disease. *Physician Assistant Clinics*. 2021;6(4):603-11. DOI: 10.1016/j.cpha.2021.05.005
View at:
Publisher Site: [https://physicianassistant.theclinics.com/article/S2405-7991\(21\)00047-5/fulltext](https://physicianassistant.theclinics.com/article/S2405-7991(21)00047-5/fulltext)
3. Bereda G. Peptic Ulcer Disease: Definition, Pathophysiology, and Treatment. *Journal of Biomedical and Biological Sciences*. 2022;1(2):1-10.
View at:
Researchgate: https://www.researchgate.net/publication/360457776_Definition_Pathophysiology_and_Treatment
4. Hladkykh FV. [Antiulcer activity of placental cryoextract in experimental indomethacin-induced ulcerogenesis]. *Lviv Medical Journal*. 2021;27(3-4):67-82. [in Ukrainian]. DOI: 10.25040/aml2021.3-4.067
View at:
Researchgate: https://www.researchgate.net/publication/358214817_Protivirazkova_aktivnist_krioekstraktu_placenti_pri_eksperimentalnomu_indometacin-indukovanomu_ulcerogenezi
5. 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: 10.5937/afmnai39-33036
View at:
Publisher Site: <https://scindeks.ceon.rs/article.aspx?artid=0351-60832201048H>
URL: https://publisher.medfak.ni.ac.rs/AFMN_1/2022/1-2022/full%20text/5Gastrocytoprotective%20Properties%20F.V.Hladkykh.pdf
6. 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. [in Ukrainian]. DOI: 10.15407/cryo31.04.364
7. Holtsev AN, Yurchenko TN, ed., Blazhko EV, Bobyрева LE, Heraskyna LR, Hryshchenko VY, Hubyna-Vakulyk HY, Dvornyk YL, Evtereva YA, Zhdan VN, Zvarych PR, Kapustianskaia AA, Kuzmyna Ylu, Lypyna OV, Lomakova YV, Lutsenko NS, Muryzyna Ylu, Plotnykova VN, Prokopiuk Vlu, Prokopenko OS, Reznikova VA, Strona VY, Strona DV, Tryfanov Vlu, Feskova AM, Feskova YA, Shepytko VY, Shepytko KV. [Placenta: cryopreservation, clinical use]. Kharkiv: Brovyn AV, 2013. 268 p. [in Ukrainian].
8. 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: 10.15761/JMT.1000118
View at:
Publisher Site: <https://www.oatext.com/placental-therapy-an-insight-to-their-biological-and-therapeutic-properties.php>
9. Pogozhykh O, Prokopyuk V, Figueiredo C, Pogozhykh D. Placenta and placental derivatives in regenerative therapies: experimental studies, history, and prospects. *Stem Cells Int*. 2018;2018:1-14. DOI: 10.1155/2018/4837930
View at:
Publisher Site: <https://www.hindawi.com/journals/sci/2018/4837930/>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29535770/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5822788/>
10. Stefanov OV. [Preclinical studies of drugs: guidelines]. Kyiv: Avicenna, 2001. 528 p. [in Ukrainian].
View at:
Publisher Site: <https://hi.de1lib.org/book/3139988/12a2a7>
11. Vogel HG. ed. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2008. 2071 p.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/reference-work/10.1007/978-3-540-70995-4>
12. Rybolovlev UR, Rybolovlev RS. [Dosage of substances for mammals by constants of biological activity]. *Reports of the USSR Academy of Sciences*. 1979; 247(6):1513-6. [in Russian]
13. Xie W, Huang X, Chen R, Chen R, Li T, Wu W, Huang Z. 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- κ B signaling pathways. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019; 22(13):2969-84. DOI: 10.2147/DDDT.S193641

View at:

Publisher Site: <https://www.dovepress.com/esomeprazole-alleviates-the-damage-to-stress-ulcer-in-rats-through-not-peer-reviewed-fulltext-article-DDDT>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31686780/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709796/>

14. Hladkykh FV, Stepanuk NG, Vernygorodsky SV. [Macro- and microscopic study of the effect of 2-phenyl-3-carboxy-4-dimethylaminomethyl-5-oxybenzofuran hydrochloride (vinboron) on gastrototoxicity ibuprofen in experimental rheumatoid arthritis in rats]. *Path of Science*. 2017;10:7001-18. [in Ukrainian]. DOI: 10.22178/pos.27-8

View at:

Publisher Site: <https://pathofscience.org/index.php/ps/article/view/399>

Index Copernicus: <https://journals.indexcopernicus.com/search/journal/issue?issueId=140623&journalId=43413>

URL: <https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/164819>

15. Feshchenko HI, Oleshchuk OM, Marchyshyn SM, Koshova OYu. The study of the antiulcer effect of the lyophilized extract of fireweed herb on the model of ethanol-prednisolone stomach damage in rats. *Clinical pharmacology*. 2019; 23(1):11-8. DOI: 10.24959/cphj.19.1487

View at:

Publisher Site: <http://cphj.nuph.edu.ua/article/view/cphj.19.1487>

Article history:

Received: 30.05.2022

Revision requested: 10.06.2022

Revision received: 19.06.2022

Accepted: 27.06.2022

Published: 30.06.2022

EVALUATION OF ANTIULCEROGENIC EFFECT OF CRYOCONSERVATED PLACENTA EXTRACT ON THE MODEL OF ETHANOL-PREDISONOLIC LESIONS OF THE GASTRIC MUCOSA

¹Koshurba I.V., ^{2,3}Hladkykh F.V., ²Chyzh M.O.

¹Communal non-profit enterprise "Chernivtsi Regional Perinatal Center", Chernivtsi, Ukraine

²Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

³State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

koshurba@gmail.com

Relevance. Gastric and duodenal ulcers occur in 6-10% of the adult population, and mortality from peptic ulcers ranges from 5 to 15%. Conservative treatment of this disease almost always involves the use of antisecretory and antibacterial drugs. Existing treatment regimens for peptic ulcer disease, focused on key pathogenetic mechanisms, do not take into account the individual adaptive and trophological characteristics of patients. As a potential antiulcer agent, our attention was drawn to the cryopreserved placenta extract («Cryocell-cryoextract placenta»). It eliminates the ulcerogenic effect of anti-inflammatory drugs of non-steroidal nature, without affecting their therapeutic efficacy.

Objective: to characterize the anti-ulcerogenic effect of therapeutic and prophylactic use of cryopreserved placenta extract in the model of alcohol-prednisolone gastric lesions in rats.

Methods. The study was performed on 28 male rats weighing 200-220 g. they were randomized into four groups: I (n = 7) – intact rats, II (n = 7) – control – rats with model pathology (alcohol-prednisolone gastric lesion) without treatment, III (n = 7) – rats with alcohol-prednisolone gastric lesions, which were injected with cryoextract placenta (0.16 ml / kg body weight, intramuscularly), IV (n = 7) – rats with alcohol-prednisolone gastric lesions, which were administered the reference drug esomeprazole, proton pump inhibitor (50 mg / kg, intragastric). Gastric lesions in rats were simulated by intragastric single administration of prednisolone (20 mg/kg) dissolved in 80.0% ethanol (0.6 ml/100 g body weight). Cryoextracts of the placenta were administered intravenously in a prophylactic mode – 1 time per day for 4 days before and 1 time 60 minutes after the introduction of ethanol-prednisolone mixture. In 24 h. after administration of the mixture, rats were removed from the experiment and the size of the stomach (bloating) and the presence of adhesions with adjacent organs were evaluated macroscopically by the following criteria: erosions and hemorrhages, hyperemia, edema and mucosal fold disorders. For each group, the percentage of experimental animals was calculated according to these characteristics and the average value of their severity. The values of the ulcer index were calculated for each group.

Results. The study showed that the introduction of placental cryoextract as well as the reference drug esomeprazole led to a statistically significant ($p < 0.05$) reduction of three times the prevalence of gastric ulcers in rats after administration of alcohol-prednisolone mixture. The use of placental cryoextract in the treatment-and-prophylactic regimen led to a statistically significant ($p < 0.05$) decrease in the value of the ulcer index in 13 times relative to the control rats, and the average score of macroscopic assessment of gastric mucosa was 3.5 times lower and was 1.1 ± 0.24 and 3.9 ± 0.26 , respectively. In animals treated with esomeprazole 2 times more moderate (2 [0.5; 3] points) hyperemia of the central nervous system (57.1% and 28.6%, respectively) and several times more moderate (2 [0; 2]. points) edema of the secondary school. In addition, edema of the central nervous system in rats administered esomeprazole led to a clear (3 [2; 3] points) violation of the folding of the central nervous system in 71.4% of rats. In contrast to the use of esomeprazole, placental cryoextract more significantly leveled the hyperemia induced by the introduction of alcohol-prednisolone mixture and edema of the gastric mucosa, which were observed in only 28.6% and 14.3% of rats, respectively.

Conclusions. Therapeutic and prophylactic use of placental cryoextract was accompanied by statistically significant ($p < 0.05$) comparable to esomeprazole antiulcer efficacy in the model of ethanol-prednisolone gastric lesion and amounted to 92.3%.

Key words: cryopreserved placenta extract, gastric ulcer, antiulcer therapy, gastric mucosa, ethanol-prednisolone gastric lesion.