

ABSTRACT

Illia V. Koshurba¹

<https://orcid.org/0000-0002-4595-9245>

Fedir. V. Hladkykh^{2,3}

<https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>

Mykola O. Chyzh²

<https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>

¹*Communal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Perinatal Center", Chernivtsi, Ukraine;*

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

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

THE EFFECT OF PLACENTAL CRYOEXTRACT ON THE STATE OF PROTEIN-LIPID METABOLISM IN THE GASTRIC MUCOSA IN EXPERIMENTAL STRESS-INDUCED ULCERS

Introduction. Peptic ulcer is one of the most prevalent diseases of the gastrointestinal tract. Stress factor is considered to have the highest impact on the development of ulcers, as it is present in almost all cases of onset and exacerbation of this disease. Acute stress ulcers occur with severe injuries, acute diseases of various organs, shock, a sharp drop in blood pressure, oxygen deficiency of body tissues, liver, kidney and others. Given the above facts, in the correction of stress-induced lesions of the gastric mucosa (GM) therapeutically, the target should consider not only reducing the aggression factors of gastric juice, but also the normalization of changes in protein and carbohydrate metabolism in GM. In this aspect, our attention was drawn to the domestic biotechnological preparation of placental cryoextract (CEP), which has a range of valuable biological effects.

The aim is to study the effect of cryopreserved placenta extract on the state of protein-lipid metabolism in the gastric mucosa in a model of water-immobilization stress in rats.

Materials and methods of research. The studies were performed on 28 nonlinear laboratory male rats weighing 200–220 g. Stress-induced gastric ulcer was modeled under water-immobilization stress (WIS) in rats according to the method of Takagi et al. To obtain the homogenate, the GM was perfused with cold (+ 4°C) buffer solution and homogenized at 3000 rpm (teflon/glass). The content of oxidatively modified proteins (OMP) in GM was determined by Dubinina spectrophotometric method. The content of total lipids in the GM was determined spectrophotometrically by color reaction with sulfophosphovaniline reagent. Phospholipids (PL) were fractionated by the method of Svetashev and Vaskovsky.

Research results. Evaluation of changes in protein metabolism in GM showed that the level of total protein in rats, which were preventively administered CEP before WIS, was almost comparable with that of intact rats, i.e., 50.1 ± 1.7 µg/mg tissue and 51.1 ± 1.3 µg/mg of tissue, respectively, which indicated the elimination of disorders of protein homeostasis with the introduction of the studied cryoextract. Studies of changes in total lipids and PL showed that the content of PL of animals treated with CEP was $26.9 \pm 0.9\%$, which was not significantly different from that of intact animals ($30.5 \pm 0.9\%$) and, at the same time, it was by 7.3% higher ($p < 0.001$) as compared with animals who were administeredesomeprazole.

Conclusions. Prophylactic five-day administration of CEP to WIS leads to normalization of all evaluated indices, in particular, to increase of the total protein level by 29.0% ($p < 0.01$), decrease of oxidatively modified proteins level by 20.6% ($p < 0.01$), and the 2.3-fold increase ($p < 0.001$) of the level of phospholipids in the total lipids pool.

Keywords: cryopreserved placenta extract, antiulcer activity, water-immobilization stress, phospholipids, total lipids, oxidative modification of proteins.

Corresponding author: Fedir. V. Hladkykh, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Ілля В. Кошурба¹

<https://orcid.org/0000-0002-4595-9245>

Федір В. Гладких^{2,3}

<https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>

Микола О. Чиж²

<https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>

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

²Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії медичних наук України, м. Харків, Україна;

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

ВПЛИВ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ НА СТАН БІЛКОВО-ЛІПІДНОГО ОБМІНУ В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ШЛУНКА ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ СТРЕС-ІНДУКОВАНОЇ ВИРАЗКИ

Вступ. Виразкова хвороба (ВХ) належить до найпоширеніших захворювань шлунково-кишкового тракту. Найбільш суттєвою у виникненні виразки вбачається стресовий чинник, оскільки він є присутнім практично у всіх випадках виникнення та загострення ВХ. Гострі стресові виразки виникають при тяжких травмах, гострих захворюваннях різних органів, шоківих станах, при різкому падінні артеріального тиску, кисневій недостатності тканин організму, порушеннях функцій печінки, нирок та ін. Зважаючи на вищезазначені факти, в корекції стрес-індукованих уражень слизової оболонки шлунка (СО) терапевтично мішенню доцільно розглядати не тільки зниження дії факторів агресії шлункового соку, а й нормалізація зрушень у білковому та вуглеводному обміні у СОШ. В цьому аспекті нашу увагу привернув вітчизняний біотехнологічний препарат кріоекстракту плаценти (КЕП), якому притаманний цілий комплекс цінних біологічних ефектів

Мета – вивчити вплив кріоконсервованого екстракту плаценти на стан білково-ліпідного обміну в слизовій оболонці шлунка на моделі водно-іммобілізаційного стресу у щурів.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведені на 28 нелінійних лабораторних щурах-самцях масою 200–220 г. Стрес-індуковану виразку шлунка моделювали в умовах водно-іммобілізаційного стресу (ВІС) у щурів за методикою Takagi K.Y. et al. Для отримання гомогенату СОШ перфузували холодним (+ 4 °С) буферним розчином та гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло). Вміст окисної модифікації білків (ОМБ) в СОШ визначали спектрофотометричним методом Дубініної Е. Е. Вміст загальних ліпідів в СОШ визначали спектрофотометрично за кольоровою реакцією з сульфосфосваніліновим реактивом. Фосфоліпіди (ФЛ) фракціонували за методом Svetashev V. I. та Vaskovsky V. E.

Результати дослідження. Оцінка змін з боку білкового обміну в СОШ показала, що вміст загального білка в СОШ у щурів, яким превентивно перед ВІС вводили КЕП практично співставлявся з показниками інтактних щурів, відповідно – $50,1 \pm 1,7$ мкг/мг тканини та $51,1 \pm 1,3$ мкг/мг тканини, що вказувало на нівелювання порушень з

боку білкового гомеостазу при введенні досліджуваного кріоекстракту. Дослідження змін з боку загальних ліпідів та ФЛ показали, що вміст ФЛ на тлі введення КЕП становив $26,9 \pm 0,9\%$, що практично співставлялось із показниками інтактних тварин ($30,5 \pm 0,9\%$) та, в той же час статистично вірогідно ($p < 0,001$) на 7,3 % перевищувало показники тварин, яким в аналогічному режимі вводили езомепразол.

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

Ключові слова: кріоконсервований екстракт плаценти, протизразкова активність, водно-іммобілізаційний стрес, фосfolіпіди, загальні ліпіди, окисна модифікація білків.

Автор, відповідальний за листування: Федір В. Гладких, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії медичних наук України, м. Харків, Україна; Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

How to cite/ Як цитувати статтю: Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO. [The effect of placental cryoextract on the state of protein-lipid metabolism in the gastric mucosa in experimental stress-induced ulcers]. *EUMJ*. 2022;10(2):155-164

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(2\):155-164](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(2):155-164)

INTRODUCTION/ВСТУП

На сьогоднішній день виразкова хвороба (ВХ) належить до найпоширеніших захворювань шлунково-кишкового тракту. Провідною причиною виникнення ВХ як у шлунку, так і у дванадцятипалій кишці виступає порушенням рівноваги між факторами агресії шлункового соку (вироблення шлункової кислоти (НСІ), продукція гастрину, вироблення пепсиногену та пепсину, стан гастродуоденальної моторики, інвазія *Helicobacter pylori* та ін.) та захисними властивостями слизової оболонки (СО) [1, 2].

Вивчення регуляції метаболічних процесів при розвитку ВХ шлунка ускладнюється тим, що у СО наявні клітини різних типів, які є морфологічно та функціонально відмінними: D-клітини (продукують соматостатин), G-клітини (продукують гастрин), ECL-клітини (продукують гістамін), парієтальні клітини (продукують НСІ) та ін. Важливим є не стільки розуміння процесів утворення виразки, скільки молекулярних процесів, які мають місце під час її загоєння, оскільки ВХ у переважній більшості випадків є хронічним захворюванням, за якого стадії ремісії чергуються із загостренням (рецидивами). Такий перебіг хвороби призводить до погіршення загального стану хворого: пригнічення імунної системи, емоційно-негативних наслідків та ін. [3, 4].

Найбільш суттєвою у виникненні виразки вбачається стресовий чинник, оскільки він є присутнім практично у всіх випадках виникнення та загострення ВХ. Гострі стресові виразки виникають при тяжких травмах, гострих захворюваннях різних органів, шоківих станах, при різкому падінні артеріального тиску, кисневій недостатності тканин організму, порушеннях функцій печінки, нирок та ін. Патогенетичною основою стресового пошкодження СО шлунка (СОШ) є розлади мікроциркуляції, які призводять до зниження дифузії з кровотоку HCO_3^- , який нейтралізує надлишок НСІ у нормальних умовах, таким чином, стимулюючи підвищення секреції НСІ та пригнічення слизоутворення [2, 3, 4].

Одним провідних механізмів стресіндукованих уражень СОШ виступає розлад прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, в наслідок чого у тканинах накопичуються токсичні продукти вільнорадикального окиснення, які можуть неспецифічно атакувати біологічні молекули, викликати окисну модифікацію білків (ОМБ) та нуклеїнових кислот, ініціювати лан-

цюгові реакції пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у мембранах. При цьому накопичення в тканинах проміжних продуктів ПОЛ, що володіють здатністю знижувати проліферацію, є однією з можливих причин зменшення інтенсивності регенераційних процесів при ВХ [2, 3, 4].

Зважаючи на вищезазначені факти, в корекції стрес-індукованих уражень СОШ терапевтично мішенню доцільно розглядати не тільки зниження дії факторів агресії шлункового соку, а й нормалізація зрушень у білковому та вуглеводному обміні у СО. В цьому аспекті нашу увагу привернув вітчизняний біотехнологічний препарат кріоекстракту плаценти (КЕП), якому притаманний цілий комплекс цінних біологічних ефектів – протизапальний, антиоксидантний, імономодельючий, репаративний, нефропротекторний, метаболотропний, остеотропний, кардіопротекторний та ін. [5, 6, 7].

У нещодавно опублікованих роботах [7, 9] переконливо продемонстровано, що КЕП здатен знижувати ульцерогенну дію на СОШ нестероїдних протизапальних засобів, що спонукало до проведення вивчення можливості застосування зазначеного кріоекстракту як засобу з протизапальною активністю (ПВА) за виразкових уражень шлунка стресової етіології.

Мета

Вивчити вплив кріоконсервованого екстракту плаценти на стан білково-ліпідного обміну в слизовій оболонці шлунка на моделі водно-імобілізаційного стресу у щурів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 28 нелінійних лабораторних щурах-самцях масою 200–220 г, розділених на 4 групи: I – інтактні щури (n = 7); II група (контрольна група) – щури зі стрес-індукованим ураженням СОШ (n = 7); III група (n = 7) – щури зі стрес-індукованим ураженням СОШ, яким в профілактичному режимі вводили внутрішньом'язово (в/м) КЕП («Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» (Державне підприємство «Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини НАН, НАМН та МОЗ України», м. Харків, Україна); IV група (n = 7) – щури зі стрес-індукованим ураженням СОШ, яким у профілактичному режимі за схемою, аналогічною введенню КЕП, внутрішньошлунково (в/шл) вводили інгібітор протонної помпи езомепразол в дозі 50 мг/кг [10, 11].

Препарат КЕП «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» згідно з інструкцією 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 [6]. Перед застосуванням препарату «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» разову дозу (0,16 мл/кг) екстемпорально (ex tempore – за потребою) розводили у 0,9% р-ні NaCl (ПрАТ "Фармацевтична фірма «Дарниця»", Україна) з розрахунку 0,1 мл 0,9% р-ну NaCl/100 г маси тіла та вводили в/м у профілактичному режимі – 1 р/д впродовж 5 днів [6, 10].

Стрес-індуковану виразку шлунка моделювали в умовах водно-імобілізаційного стресу (ВІС) у щурів, який на рівні патобіохімічних змін у травній системі є відповідником гострого стресу у людини [12, 13]. ВІС моделювання за методикою Takagi K.Y. et al., [13]. Щурів іммобілізували у індивідуальних плексигласових пеналах за Коганом О.Х. та вертикально занурювали до рівня яремної ямки у воду температурою $23,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Тварин витримували у воді протягом 5 год після чого виводили з експерименту шляхом цервікальної дислокації під інгальційним «рауш-наркозом». Екстирповані шлунки розкривали по великій кривизні (curvatura ventriculi major), промивали у 0,9% р-ні NaCl. Вплив досліджуваних лікарських засобів на стан СОШ оцінювали макроскопічно за бальною шкалою Яковлевої Л.В. [12]. Розрахунок інтегрального показника стану СОШ – виразкового індексу (ВІ) проводили за формулою: $\text{ВІ} = (\text{Середній бал за шкалою} \times \% \text{ тварин з виразками})/100$. ПВА визначали за формулою: $\text{ПВА} = ((\text{ВІ дослідної групи} - \text{ВІ контрольної групи}) / \text{ВІ контрольної групи}) \times 100$. Для отримання гомогенату СОШ перфузували холодним ($+4^\circ\text{C}$) буферним розчином та гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло).

Вміст загального білка (ЗБ) в СОШ визначали спектрофотометричним методом за біуретовою реакцією, яка полягає в тому, що в лужному середовищі йони двоцвалентного купруму (CuSO_4) взаємодіють із білками з утворенням комплексу фіолетового кольору. Концентрацію білка визначали спектрофотометрично за світлопоглинанням при довжині хвилі $\lambda = 546 \text{ нм}$ та виражали мкг/мг тканини [14].

Вміст окисної модифікації білків (ОМБ) в СОШ визначали спектрофотометричним методом Дубініної Е.Е. [15], який полягає у визначенні карбонільних груп, які утворюються при взаємодії активних форм кисню із залишками амінокислот з використанням 2,4-динітрофеніл-

гідразину. Вміст ОМБ визначали спектрофотометрично за світлопоглинанням при довжині хвилі $\lambda = 405$ нм та виражали в умовних одиницях (ум. од.).

Вміст загальних ліпідів в СОШ визначали спектрофотометрично за кольоровою реакцією з сульфосфосованіліновим 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 $\lambda = 530$ нм. Ліпідні екстракти отримували за методом Bligh E. G. та Dyer W. I. [16]. Фосфоліпіди (ФЛ) фракціонували за методом Svetashev V. I. та Vaskovsky V. E., шляхом двовимірної мікротонкошарової хроматографії та виражали у мкг/мг тканини [17]. Фосфоліпіди ідентифікували за методом [18] та виражали їх вміст за рівнем неорганічного фосфору у мкг/мг [14].

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». 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 особин 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. У всіх сері-

ях дослідження тваринам у групах наносили індивідуальні мітки [12].

Статистична обробка результатів. 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/>). 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 Стьюдента. 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 значеннями при рівні вірогідності вище 95,0% ($p \leq 0,05$) та вище 99,0% ($p \leq 0,01$).

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 (першого) квартиля (lower quartile – LQ) та нижня межа верхнього (третього) квартиля (upper quartile – UQ) [12].

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження показало, 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 та становив відповідно $38,9 \pm 2,3$ (95 % ДІ: 46,9–53,4) мкг/мг танини та $51,1 \pm 1,3$ (95 % ДІ: 48,6–53,7) мкг/мг танини (табл. 1).

Таблиця 1 – Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на ступінь ураження СО шлунка та вміст загального білка та окисномодифікованих білків в гомогенатах СОШ щурів ($M \pm m$ (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 + Езо-мепразол
n	7	7	7	7
ВІ, ум. од.	0	3,9 $p_{1-2} < 0,05$	0,4 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	1,2 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{3-4} \geq 0,05$
ПВА, %	–	–	96,4	69,2
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. Індексом 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 (табл. 1), 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. На сьогодні найбільш вивченим варіантом ОМБ є формування карбонільних похідних внаслідок окиснення амінокислотних залишків поліпептидного ланцюга. При цьому окиснення залишків лізину, аргініну, гістидину, проліну призводить до формування альдо- або кето- похідних, а за окиснення залишків глутамінової та аспарагінової кислот відбувається розщеплення пептидного зв'язку з утворенням пірувільної групи на N-кінці поліпептидного ланцюга. За даними літератури, альдегідні похідні

прийнято вважати ранніми, а кетопохідні – пізніми маркерами окиснення білків [19].

Крім того, на тлі ВІС у щурів контрольної групи показано статистично вірогідне зростання ($p < 0,001$) зростання рівня загальних ліпідів в СОШ на 42,1% відносно показників інтактних щурів (табл. 2) та в той же час зниження вмісту ФЛ у пулі загальних ліпідів в 1,9 рази. 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 [14]. 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 2 – Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на вміст загальних ліпідів та фосфоліпідів у гомогенатах СОШ щурів, $M \pm m$ (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
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) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Фосфоліпіди, 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) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Фосфоліпіди, % від загальних ліпідів	30,5 ± 0,9 (95 % ДІ: 28,8–32,2)	11,6 ± 0,5 (95 % ДІ: 10,5–12,6) $p_{1-2} < 0,001$	26,9 ± 0,7 (95 % ДІ: 25,4–28,3) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	19,6 ± 0,9 (95 % ДІ: 17,9–21,3) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$

Примітки.

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

Профілактичне п'ятиденне введення КЕП призвело до ослаблення інтенсивності стрес-індукованих ерозивно-виразкових уражень СОШ. На це вказувало статистично вірогідне зниження ВІ у 9,8 рази відносно показників тварин контрольної групи (див. табл. 1). Відповідно ПВА становила 96,4%, що на 27,2% перевищувала аналогічний показник на тлі профілактичного введення езомепразолу (69,2%).

Оцінка змін з боку білкового обміну в СОШ показала, що вміст ЗБ в СОШ у щурів, яким превентивно перед ВІС вводили КЕП 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.

CONCLUSIONS/ВИСНОВКИ

1. На тлі стрес-індукованого ульцерогенезу відмічається порушення білкового та ліпідного обмінів у СОШ щурів, яке проявлялось статис-

Дослідження вмісту ОМБ в СОШ показала, що тлі введення КЕП вказаний показник не мав суттєвих відмінностей від показників інтактних тварин, що вказує на здатність сказаного екстракту модулювати процеси окисної трансформації білків, що виступає одним з механізмів його гастропротективної дії на ВІС (див. табл. 1).

Дослідження змін з боку загальних ліпідів та ФЛ показали, що вміст ФЛ 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.

тично вірогідним ($p < 0,001$) збільшенням вмісту ОМБ на 21,8% та зниженням вмісту ФЛ в пулі загальних ліпідів ($p < 0,001$) з 30,5 ± 0,9% до 11,6 ± 0,5%.

2. 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.

PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH/ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Отримані дані вказують на доцільність подальшого вивчення противиразкової активності КЕП на інших моделях виразкових ушкоджень для з'ясування його ефективності за різних варіантів етіологічного походження виразкової хвороби.

CONFLICT OF INTEREST/КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

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

FUNDING/ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Фінансування видатками Державного бюджету України. 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.).

AUTHOR CONTRIBUTIONS/ВКЛАД АВТОРІВ

Кошурба І. В. – ідея роботи, розробка концепції дослідження, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка отриманих результатів, аналіз та узагальнення даних, написання тексту рукопису; Гладких Ф. В. – участь в розробці дизайну дослідження та аналізі отриманих результатів, редагування тексту рукопису; Чиж М. О. – загальне керівництво роботи, формулювання мети роботи, редагування тексту рукопису.

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Iskra I, Bilyaev A. The frequency of stress ulcers and their dependence on the acidity of gastric contents in the perioperative period in children. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 2017;1(99):31–6. <https://mmj.nmuofficial.com/index.php/journal/article/view/34>.
2. Bereda G. Peptic Ulcer Disease: Definition, Pathophysiology, and Treatment. *Journal of Biomedical and Biological Sciences*. 2022;1(2):1–10.
3. Pandey A, Saraswat N, Wal P, Pal RS, Wal A, Maurya DM. A detailed review on: recent advances, pathophysiological studies and mechanism of peptic ulcer. *Research Journal of Pharmacology and Pharmacodynamics*. 2019;11(4):165–70. DOI: <https://doi.org/10.5958/2321-5836.2019.00029.6>.
4. Shell EJ. Pathophysiology of peptic ulcer disease. *Physician Assistant Clinics*. 2021;6(4):603–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpha.2021.05.005>.
5. 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>.
6. Holtsev AN, Yurchenko TN, ed., Blazhko EV, Bobyeva LE, Heraskyna LR, Hryshchenko VY, Hubyna-Vakulyk HY, Dvornyk YL, Evtereva YA, Zhdan VN, Zvarych PR, Kapustianskaia AA, Kuzmyna YIu, Lypyna OV, Lomakova YV, Lutsenko NS, Muryzyna YIu, Plotnykova VN, Prokopiuk VIu, Prokopenko OS, Reznikova VA, Strona VY, Strona DV, Tryfanov VIu, Feskova AM, Feskova YA, Shepytko VY, Shepytko KV. Placenta: cryopreservation, clinical use. Kharkiv: Brovyn AV; 2013. 268 p.
7. 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>.
8. Hladkykh FV. Modulation of meloxicam-induced changes in gastrointestinal and motor activity of the stomach by applying placenta cryoextract. *Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*. 2021; 61(1):84–94. DOI: <https://doi.org/10.25040/ntsh2021.01.08>.



9. Hladkykh FV. Gastrocytoprotective properties of cryopreserved placenta extract in combined action of low temperatures and inhibition of cyclooxygenase. *Acta Facultatis Medicinae Naissensis*. 2022;39(1):48–56. DOI: <https://doi.org/10.5937/afmnai39-33036>.
10. 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.
11. Wei Xie, Xielin Huang, Renpin Chen, Ruru Chen, Tang Li, Wei Wu, Zhiming Huang. 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>.
12. Stefanov OV. Preclinical studies of drugs: guidelines. Kyiv: Avicenna; 2001. 527 p.
13. Takagi KY, Kayuya Y, Watanabe K. Studies on drugs for peptic ulcer. A reliable method for producing stress ulcers in rats. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1964;12:465–72. DOI: <http://doi.org/10.1248/cpb.12.465>.
14. Kamyshnikov VS. Handbook of clinical and biochemical research and laboratory diagnostics. MEDpress-inform; 2009. 896 p.
15. Dubinina EE, Pustigina AV. Oxidative modification of proteins, its role in pathological conditions. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2008;80(6):5–15.
16. Bligh EG, Dyer WI. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Canadian Journal of Biochemistry and Physiology*. 1959;37(8):911–7.
17. Svetashev VI, Vaskovsky VE. A simplified technique for thin layer microchromatography of lipids. *Journal of Chromatography*. 1972;67:376–8.
18. Vaskovsky VE, Kostetsky EY, Vasendin IM. A universal reagent for phospholipid analysis. *Journal of Chromatography*. 1975;114:129–41.
19. Makovetskaya LI, Sarnatskaya VV. Biomarkers of oxidative carbonyl stress in rats with generic carcinoma in the progression of tumor development depending on the sensitivity to cisplatin. *Oncology*. 2021;23(3):83–92. DOI: <http://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-23-3-2021-g.9805>

(received 11.06.2022, accepted 29.06.2022)

(одержано 11.06.2022, затверджено 29.06.2022)

Information about the authors/Відомості про авторів

КОШУРБА Ілля Васильович – медичний директор з неонатологічної допомоги, Комунальне некомерційне підприємство «Чернівецький обласний перинатальний центр», вул. Буковинська, буд. 1а, м. Чернівці, 58000, Україна; асистент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини, Буковинський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Театральна пл., буд. 2, м. Чернівці, 58002, Україна;

KOSHURBA Illia Vasylovych – Medical Director for Neonatology, Municipal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Perinatal Center", 1a, Bukovynska Str., Chernivtsi, 58000, Ukraine; Assistant of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovynian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2, Theater Sq., Chernivtsi, 58002, Ukraine;

tel.: +38 (095) 417-80-06, e-mail: koshurba@gmail.com,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4595-9245>,

Web of Science: <https://publons.com/researcher/4558087/illia-vasylovych-koshurba/>,

Researcher ID: ADZ-8470-2022

ГЛАДКИХ Федір Володимирович – доктор філософії в галузі охорона здоров'я за спеціальністю «Медицина», молодший науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, 61016, Україна; молодший науковий співробітник групи променевої автології та паліативної медицини Відділу радіології, Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, 61024, Україна;

HLADKYKH Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty "Medicine", Junior Research fellow of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, 23, Pereyaslavka Str., Kharkiv, 61015, Ukraine; Junior Research fellow Group of Radiation Pathology and Palliative Medicine at the Radiology Department, State Organization "Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 82, Pushkinska Str., Kharkiv, 61024, Ukraine;

tel.: [+38 \(099\) 782-78-72](tel:+380997827872), e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>,
Scopus: www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57226085532,
Web of Science: <https://publons.com/researcher/2071355/fedir-hladkykh/>,
Researcher ID: M-5709-2017

ЧИЖ Микола Олексійович – кандидат медичних наук, старший дослідник, завідувач відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, 61016, Україна;

CHYZH Mykola Oleksiiovych – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, 23, Pereyaslavska Str., Kharkiv, 61015, Ukraine;

tel.: [+38 \(066\) 427-10-71](tel:+380664271071), e-mail: n.chizh@ukr.net,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>,
Scopus: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36609804700>,
Web of Science: <https://publons.com/researcher/4966220/chyzh-mykola/>,
Researcher ID: AAD-7785-2022