

© 2022 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



ABSTRACT

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(4\):333-341](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):333-341)

Illia Koshurba

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

Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine;

Department of Neonatal Intensive Care, Communal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Perinatal Center", Chernivtsi, Ukraine

HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF CRYOPRESERVED PLACENTA EXTRACT ON THE TETRACHLOROMETHANE LIVER INJURY

Introduction. Toxic lesions of the hepatobiliary system are an important medical and social problem due to the steady increase in the frequency of chemical hepatitis, which develops as a result of accumulation of various xenobiotics in the body. Tetrachloromethane (CCl₄) is one of the most studied hepatotoxins. Biochemical and pathomorphological changes in the liver lesions modeled by the administration of CCl₄ are analogous to acute hepatitis of various etiologies in humans. As a potential hepatoprotective agent, cryopreserved placenta extract (CPE) attracted our attention.

The objective is to characterize the effect of cryopreserved placenta extract on the functional state of the liver of rats with tetrachloromethane-induced damage.

Materials and Methods. In vivo study was conducted on 28 male rats weighing 200–220 g. Acute CCl₄-induced hepatitis was reproduced by injecting a 50.0% oil solution of CCl₄ at a dose of 10 ml/kg body weight of the animal once, which caused acute fatty liver dystrophy. Animals were sacrificed 24 hours after the administration of CCl₄. CPE was administered once per day for five days before CCl₄ administration. The research material was blood and liver homogenates. The concentration of bilirubin in blood was determined by the spectrophotometrical method. The content of adenosine monophosphoric, adenosine diphosphoric, and adenosine triphosphoric acids was studied in the deproteinized homogenate by chromatographic method.

Results and discussion. It was established that the development of CCl₄-induced hepatitis is accompanied by the formation of a cholestatic syndrome and a disorder of energy metabolism in liver tissues. This was indicated by an increase ($p < 0.001$) in the level of total bilirubin by 4.7 times and a decrease ($p < 0.001$) in the energy charge by 42.6% compared to the indicators of intact rats. Prophylactic five-day administration of CPE led to a decrease ($p < 0.001$) in the level of total bilirubin by 32.1% and a decrease ($p < 0.001$) in the levels of direct and indirect bilirubin by 10.6% and 65.1%, respectively, compared to the indicators of animals with

experimental toxic hepatitis. This indicated the weakening of the cholestatic syndrome and, indirectly, the weakening of inflammatory infiltration against the background of cytolytic processes in the liver. CPE had an energy-stabilizing effect on hepatocytes of rats with simulated tetrachloromethane liver injury. This was indicated by an increase ($p = 0.02$) of the energy charge by 18.2% compared to the indicators in the control group.

Conclusions. The study showed anticholestatic and energy-stabilizing activity of the cryoextract of placenta used as a prophylactic measure in the model of tetrachloromethane-induced hepatitis.

Keywords: cryopreserved placenta extract, hepatitis, hepatoprotection, bilirubin, adenyl nucleotides, energy charge.

Corresponding author: Koshurba I.V., Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; Communal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Perinatal Center", Chernivtsi, Ukraine
e-mail: koshurba@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Ілля Кошурба

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

Відділ експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, м. Харків, Україна;

Відділення інтенсивної терапії новонароджених; Комунальне некомерційне підприємство «Чернівецький обласний перинатальний центр», м. Чернівці, Україна

ГЕПАТОЗАХИСНА ДІЯ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОМУ УРАЖЕННІ ПЕЧІНКИ

Актуальність. Токсичні ураження гепатобіліарної системи виступають важливою медико-соціальною проблемою, що обумовлено неухильним зростанням частоти розвитку хімічних гепатозів, які виникають внаслідок кумуляції в організмі різних ксенобіотиків. Одним з найбільш вивчених гепатотоксинів є тетрахлорметан (CCl_4). Модельоване введенням CCl_4 ураження печінки за біохімічними та патоморфологічними змінами є аналогом гострих токсичних гепатитів у людини. У якості потенційного гепатозахисного засобу нашу увагу привернув кріоекстракт плаценти людини (КЕП).

Мета роботи – охарактеризувати вплив кріоекстракту плаценти на функціональний стан печінки щурів при тетрахлорметан-індукованому ураженні.

Матеріали та методи. Дослідження проведене на 28 щурасамця масою 200–220 г. Гострий CCl_4 -індукований гепатит відтворювали шляхом введення 50,0 % олійного розчину CCl_4 у дозі 10 мл/кг маси тіла тварини одноразово, що викликало гостру жирову дистрофію печінки. Тварин виводили з експерименту через 24 год. після введення CCl_4 . КЕП вводили 1 р/д впродовж 5 днів до введення CCl_4 . Матеріалом дослідження виступали цільна кров та гомогенати печінки. Концентрація білірубину у периферичній крові визначали спектрофотометрично. Вміст аденозинмонофосфорної, аденозиндифосфорної та аденозинтрифосфорної кислот досліджували у депротейнізованому гомогенаті печінки хроматографічним методом.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що розвиток CCl_4 -індукованого гепатиту супроводжується формуванням холестатичного синдрому та порушенням енергетичного обміну в тканинах печінки. На це вказувало зростання ($p < 0,001$) рівня загального білірубину у 4,7 рази та зниження ($p < 0,001$) енергетичного заряду на 42,6 % відносно показників інтактних щурів.

Профілактичне п'ятиденне введення КЕП призводило до зниження ($p < 0,001$) рівня загального білірубину 32,1 % та зниження ($p < 0,001$) рівнів прямого і непрямого білірубину на 10,6 % та 65,1 % відповідно відносно показників тварин з експериментальним токсичним гепатитом. Це вказувало на послаблення холестатичного синдрому та опосередковано – про ослаблення запальної інфільтрації на тлі цитолітичних процесів у печінці. Також встановлено, що КЕП чинить енергостабілізуючу дію на гепатоцити щурів зі змодельованим тетрахлорметановим ураженням печінки. На це вказувало зростання ($p = 0,02$) енергетичного заряду на 18,2 % відносно показників тварин контрольної групи.

Висновки. Дослідження показало наявність антихолестатичної та енергостабілізуючої активності у кріоекстракту плаценти за профілактичного режиму введення на моделі тетрахлорметаніндукованого гепатиту.

Ключові слова: кріоконсервований екстракт плаценти, гепатит, гепатопротекція, білірубін, аденілові нуклеотиди, енергетичний заряд.

Автор, відповідальний за листування: Кошурба І. В., Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, м. Харків, Україна; Комунальне некомерційне підприємство «Чернівецький обласний перинатальний центр», м. Чернівці, Україна
e-mail: koshurba@gmail.com

How to cite / Як цитувати статтю: Koshurba I. [Hepatoprotective effect of cryopreserved placenta extract on the tetrachloromethane liver injury]. *EUMJ*. 2022;10(4):333-341

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(4\):333-341](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):333-341)

INTRODUCTION / ВСТУП

Токсичні ураження гепатобіліарної системи виступають важливою медико-соціальною проблемою, що обумовлено неухильним зростанням частоти розвитку хімічних гепатозів, які виникають внаслідок кумуляції в організмі різних ксенобіотиків. Гепатотоксичними ефектами володіють деякі продукти побутової хімії, алкоголь, промислові отрути (хлоровані вуглеводні, похідні бензолу, напівметали), низка лікарських засобів (ізоніазид, німесулід, парацетамол, тетрациклін, фторотан, фурадонін, кардорон), отруйні рослини (Самосил гайовий – *Teucrium chamaedrys*, хелідоній – *Chelidonium*, зооглея – *Zoogloea*), гриби (мухомор зелений – *Amanita phalloides*) та ін. [1]. Токсичні гепатити можуть виникати незалежно від шляху надходження гепатотоксину – інгаляційного, парентерального чи ентерального, оскільки печінка забезпечує біотрансформацію практично всіх ксенобіотиків. Залежно від інтенсивності надходження гепатотоксичних речовин може відбуватись масивний некроз гепатоцитів з розвитком гострої печінкової недостатності або ж хронічна інтоксикація з поступовими дегенеративними зміна-

ми, як при хронічних вірусних гепатитах при виснаженні компенсаторних можливостей організму. За хронічного ураження печінки токсичними речовинами частіше спостерігається розвиток жирової дистрофії на тлі змін сполучної тканини у вигляді неспецифічного реактивного гепатиту [2, 3].

Чи не найбільш дослідженою гепатотоксичною речовиною вважається тетрахлорметан (CCl_4), який вільно надходить в атмосферу у складі промислових викидів хімічних підприємств, а також утворюється під час хлорування питної води. За фізичними властивостями CCl_4 являє собою безбарвну летку рідину з різким запахом, яка погано розчиняється у воді та застосовується у якості розчинника жирів у хімічному виробництві. При надходженні в організм CCl_4 , крім системних ефектів, викликає активацію процесів перекисного окислення ліпідів в гепатоцитах, що призводить до руйнування мембран мітохондрій, лізосом, мікросом та вивільнення ферментів, розпаду білків та послідовної загибелі клітин. Саме тому модельовані введенням CCl_4 ураження печінки за біохімічними та патоморфологічними змінами є анало-

гом гострих гепатитів різної етіології у людини [4, 5, 6].

У якості потенційного гепатопротекторного засобу нашу увагу привернув кроекстракт плаценти (КЕП), створений та впроваджений до використання науковцями Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (далі – ІПКіК НАН України) [7, 8]. У попередніх дослідженнях отримано дані про наявність широкого спектру біологічної активності у КЕП, зокрема – противиражковий та енергостабілізуючий ефекти [9, 10, 11].

Мета роботи – охарактеризувати вплив кріоекстракту плаценти на функціональний стан печінки щурів при тетрахлорметан-індукованому ураженні.

Матеріали і методи

Дослідження проведено на 28 щурах-самцях масою 200–220 г., розділених на 4 групи: I – інтактні щури (n = 7); II (контроль) – щури з модельною патологією (гострий CCl₄-індукований гепатит) без лікування (n = 7); III – щури (n = 7) з гострим CCl₄-індукованим гепатитом, яким вводили КЕП (0,16 мл/кг маси тіла, внутрішньом'язово (в/м)); IV – щури (n = 7) з гострим CCl₄-індукованим гепатитом, яким вводили, яким вводили референс-препарат силібор (50 мг/кг, внутрішньошлунково (в/шл)) [12].

Гострий CCl₄-індукований гепатит відтворювали шляхом в/шл введення 50,0 % олійного розчину CCl₄ у дозі 10 мл/кг маси тіла тварини одноразово, що викликало гостру жирову дистрофію печінки [6]. Тварин виводили з експерименту через 24 год. після введення CCl₄.

КЕП вводили в/м у профілактичному режимі – 1 р/д впродовж 5 днів до введення CCl₄. КЕП отримано у Державному підприємстві «Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини НАН, Національної академії медичних наук 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. [13]. Через 24 год. після введення CCl₄

щурів виводили з експерименту під інгаляційним наркозом.

Матеріалом дослідження виступали цільна кров та гомогенати печінки. **Концентрація білірубину у периферичній крові** визначали спектрофотометрично за реакцією діазофенілсульфонової к-ти з прямим білірубіном. При внесенні кофеїнового реактиву непрямий білірубін переходить в розчинний стан та з сумішшю діазореактивів дає рожево-фіолетове забарвлення. За інтенсивністю забарвлення визначали концентрацію прямого і загального білірубину. Інтенсивність забарвлення визначали за світлопоглинанням при довжині хвилі $\lambda = 500\text{--}560$ нм. За різницею між загальним і прямим білірубіном розраховували концентрацію непрямого білірубину та виражали у ммоль/л [14].

Вміст аденілових нуклеотидів у гомогенатах печінки (аденозинмонофосфорної кислоти (АМФ), аденозиндифосфорної кислоти (АДФ) та аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ)) досліджували у депротейнізованому гомогенаті хроматографічним методом за Atkinson D.E. et al. [15]. Енергетичний заряд (ЕЗ) розраховували за формулою:

$$EZ = (2 \times AT\Phi + AD\Phi) / (2 \times (AT\Phi + AD\Phi + AM\Phi))$$

Для отримання гомогенату тканини печінки перфузували холодним (+4 °С) ізотонічним 1,15 % розчином КСl та гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло) у середовищі буферного розчину при співвідношенні 1:10 (маса/об'єм: наважка 250 мг + 2,25 мл 1,15 % розчину КСl), отримуючи 10,0 % гомогенат. Постядерний супернатант отримували шляхом центрифугування гомогенату СОШ впродовж 30 хв при 600 г з подальшим відбором аліквот у мікропробірки «Eppendorf». Депротейнізований екстракт отримували додаванням до гомогенату тканини СОШ трихлортової кислоти (0,6 М) з подальшою нейтралізацією 5,0 М калію карбонатом. При визначенні активності NO-синтази гомогенат СОШ перфузували холодним (+4 °С) буферним розчином (250 ммоль сахароза, 5 ммоль Na₂EDTA, 5 ммоль трис-НСl буфер (pH = 7,4)) та гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло) у середовищі буферного розчину.

Методи статистичної обробки. Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями «Microsoft Office Excel 2003; 2013» (Microsoft Corporation, США). Характер розподілу величин проводили з вико-

ристанням Shapiro-Wilk test. Однорідність дисперсій визначали за Levene's test та проводили статистичний аналіз з використанням параметричних або непараметричних критеріїв (t-критерій Ст'юдента, Wilcoxon T test). Данні у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді "M ± m" (M ± SE), 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 квантиля та нижня межа верхнього квантиля. Для графічного представлення даних обрано діаграми розмаху.

Біоетичні аспекти дослідження. Всі експериментальні дослідження над лабораторни-

ми тваринами виконано з урахуванням вимог належної лабораторної практики «Good Laboratory Practice» та 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 22.11.2022 р.).

Результати та обговорення

Встановлено, що розвиток CCl₄-індукованого гепатиту супроводжувався формуванням холестатичного синдрому на що вказувало статистично вірогідне (p < 0,001) зростання рівня загального білірубину у периферичній крові щурів контрольної групи у 4,7 рази відносно показників інтактних тварин (табл. 1).

Таблиця 1 – Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на концентрацію білірубину в периферичній крові щурів на тлі тетрахлорметанового гепатиту (M ± m (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ], n = 28)

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

Примітки.

1. Індексами 1, 2, 3, 4 вказано номер групи, між показниками яких проведено зрівняння;

2. p₂₋₁ – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників

Отримані дані узгоджувались із результатами попередніх досліджень [17, 18, 19]. Слід зазначити, що підвищення рівня загального білірубину відбулось переважно за рахунок кон'югованого з глюкуроновою кислотою (прямого) білірубину, рівень якого зріс (p <

0,001) у 14,5 рази, в той час як непрямий білірубін зріс (p < 0,001) лише у 3 рази відносно показників інтактних щурів, що становило 32,3 ± 1,04 (95 % ДІ: 30,2–34,3) ммоль/л та 24,1 ± 0,91 (95 % ДІ: 22,4–25,9) ммоль/л відповідно (див. табл. 1).

Виявлене зростання прямого білірубіну у 14,5 рази виступає опосередкованим маркером розвитку цитолітичного синдрому, оскільки через руйнування гепатоцитів відбувається збільшення міжклітинного простору, яким переміщується вміст жовчних ходів. Цьому сприяє й підвищення тиску у внутрішньопечінкових жовчних ходах, обумовлене набряком сполучної тканини при запальному процесі [16].

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

Таблиця 2 – Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на зміст аденілових нуклеотидів та рівень енергетичного заряду за David E. Atkinson в гомогенатах печінки на тлі гострого тетрахлорметанового гепатиту у щурів ($M \pm m$ (95 % ДІ), $n = 28$)

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

Примітки.

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

Вказані зміни співвідношення аденілових нуклеотидів у тканинах печінки на тлі розвитку CCl₄-індукованого гепатиту призвели до статистично вірогідного ($p < 0,001$) зниження ЕЗ на 42,6 % відносно показників інтактних щурів (рис. 1).

Профілактичне п'ятиденне введення як референс-препарату силібору так і КЕП призвело до нівелювання ознак холестатичного синдрому, а також чинило енергостабілізуючу дію. Так продемонстровано, що на тлі введення КЕП відмічено статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження рівня загального білірубіну на 32,1 % відносно показни-

ків контрольної групи та становило відповідно 38,0 [35,5; 39,5] ммоль/л, в свою чергу рівень прямого та непрямого білірубіну у периферичній крові знизився на 10,6 % та 65,1 % відносно показників щурів групи контролю (див. табл. 1).

Оцінка енергетичного обміну в тканинах печінки показала, що на тлі введення як силібору так і КЕП відмічено статистично вірогідне ($p < 0,05$) зростання рівня ЕЗ відповідно на 38,6 % та 18,2 % відносно показників щурів з CCl₄-індукованим гепатитом без лікування.

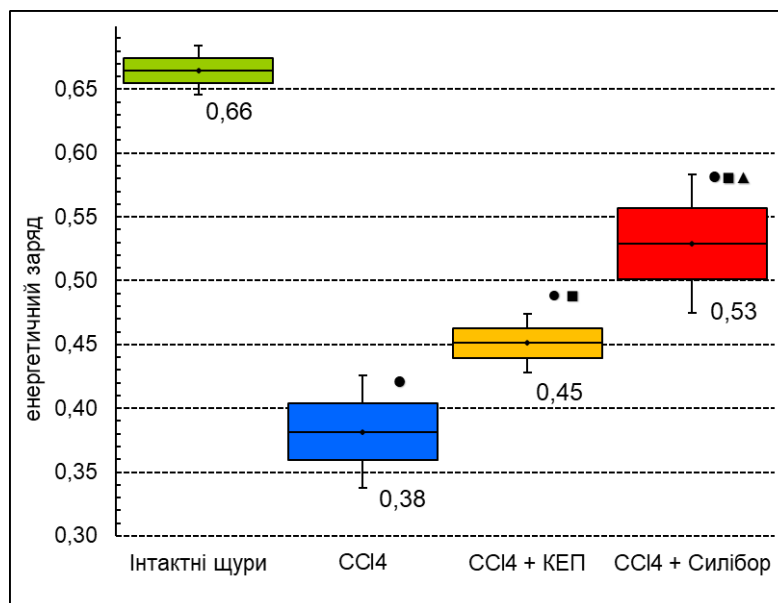


Рисунок 1 – Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на рівень енергетичного заряду за David E. Atkinson в гомогенатах печінки на тлі тетрахлорметанового гепатиту у щурів

Примітки.

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

CONCLUSIONS / ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що розвиток CCl₄-індукованого гепатиту супроводжується формуванням холестатичного синдрому та порушенням енергетичного обміну в тканинах печінки. На це вказувало зростання ($p < 0,001$) рівня загального білірубину у 4,7 рази та зниження ($p < 0,001$) ЕЗ на 42,6 % відносно показників інтактних щурів.

2. Профілактичне п'ятиденне введення КЕП призводило до зниження ($p < 0,001$) рівня загального білірубину 32,1 % та зниження ($p < 0,001$) рівнів прямого і непрямого білірубину на

10,6 % та 65,1 % відповідно відносно показників тварин з експериментальним токсичним гепатитом. Це вказувало на послаблення холестатичного синдрому та опосередковано – про ослаблення запальної інфільтрації на тлі цитолітичних процесів у печінці.

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

PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH / ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Встановлена наявність гепатопротекторної дії у кріоекстракту плаценти на тлі тетрахлорметан-індукованого гепатиту вказує на доцільність досліджень вказаного виду активності в умовах уражень печінки іншої етіології, зокрема за медикаментозного та вірусного гепатитів.

CONFLICT OF INTEREST / КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автор рукопису свідомо засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомеди-

чних 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 впли-

вом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців» (термін виконання: 2022–2026 рр., керівник – в.о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України, к. м. ед. н., старший дослідник Чиж М.О.).

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Cavalieri ML, D'Agostino D. Drug-, herb- and dietary supplement-induced liver injury. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2017; 115 (6): 397–403. DOI: <https://doi.org/10.5546/aap.2017.eng.e397>.
2. Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ. Drug induced liver injury: an update. *Archives of Toxicology*. 2020; 94 (10): 381–407. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00204-020-02885-1>.
3. Palmer M, Regev A, Lindor K, Avigan MI, Dimick-Santos L, Treem W, Marcina JF, Lewis JH, Anania FA, Seekins D, Shneider BL, Chalasani N. Consensus guidelines: best practices for detection, assessment and management of suspected acute drug-induced liver injury occurring during clinical trials in adults with chronic cholestatic liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2020; 51 (1): 90–109. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.15579>.
4. Frank D, Savir S, Gruenbaum BF, Melamed I, Grinshpun J, Kuts R, Knyazer B, Zlotnik A, Vinokur M, Boyko M. Inducing acute liver injury in rats via carbon tetrachloride (CCl₄) exposure through an orogastric tube. *Journal of Visualized Experiments*. 2020;28(158):10.3791/60695. DOI: <https://doi.org/10.3791/60695>.
5. Vogel HG. ed. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2008; 2071 p.
6. Stefanov OV. Preclinical studies of drugs: guidelines. Kyiv: Avicenna; 2001. 527 p.
7. Holtsev AN, Yurchenko TN, ed., Blazhko EV, Bobyryeva LE, Heraskyna LR, Hryshchenko VY, Hubyna-Vakulyk HY, Dvornyk YL, Evtereva YA, Zhdan VN, Zvarych PR, Kapustianskaia AA, Kuzmyna YU, Lypyna OV, Lomakova YV, Lutsenko NS, Muryzyna YU, 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.
8. Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO. Effect of placenta cryoextract on the state of protein-lipid metabolism in the gastric mucosa during experimental stress-induced ulceration. *Eastern Ukrainian medical journal*. 2022;10(2):155–64. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(2\):155-164](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(2):155-164).
9. Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO. Evaluation of antiulcerogenic effect of cryoconserved placenta extract on the model of ethanol-predisonic lesions of the gastric mucosa. *Medical Science of Ukraine*. 2022; 18(2):3–9. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2022.01>
10. Hladkykh FV. Antiulcer activity of placental cryoextract in experimental indomethacin-induced ulcerogenesis. *Acta Medica Leopoliensia*. 2021; 27 (3–4): 68–83. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2021.3-4.068>.
11. Koshurba IV, Chyzh MO, Hladkykh FV. Gastroprotective action of cryopreserved placenta extract under the prophylactic mode of administration. *Scientific Bulletin of Uzhhorod University Series "Medicine"*. 2022;1(63):20–5. <http://cryo.net.ua/xmlui/handle/123456789/293>
12. Shanaida MI, Oleschuk OM, Lykhatskyi PG, Kernychna IZ. Study of the hepatoprotective activity of the liquid extract of the garden sage herb in tetrachloromethane hepatitis. *Pharmaceutical journal*. 2017;2:91–7. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.2.7899>
13. 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.
14. Kamyshnikov VS. Handbook of clinical and biochemical research and laboratory diagnostics. MEDpress-inform; 2009. 896 p.
15. Atkinson DE. Citrate and citrate cycle in regulation of energy metabolism. The metabolic roles of citrate. London and New York, 1968:23–40.
16. Kamyshnikov VS. Clinical and laboratory diagnosis of liver diseases. *Laboratory diagnostics. Eastern Europe*. 2016; 5 (1): 150–63.
17. Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO, Belochkina IV, Rubleva TV. Hepatotropic effects of three-component antiulcer therapy and placenta cryoextract: the role of sexual factors in lipoperoxidation. *Physiological journal*. 2022;68(5):25–32. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz68.05.025>. Access: <https://fz.kiev.ua/index.php?abs=1931>.
18. Koshurba IV. Investigation of the effect of placenta cryoextract on the processes of cytolysis and lipid peroxidation during CCl₄-induced liver damage. *Modern medical technologies*. 2022;54(3):46–54. DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(54\).2022.9](https://doi.org/10.34287/MMT.3(54).2022.9). Access:

<https://zmapo-journal.com/index.php/journal/article/view/232>

19. Koshurba IV, Chyzh MO, Hladkykh FV, Belochkina IV. Effect of placenta cryoextract on the metabolic and functional state of the liver in D-galactosamine

hepatitis. *The Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2022;6(2):64–74. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2022.6.2.264774>. Access: <http://ibb.kpi.ua/article/view/264774>.

Received 24.09.2022

Accepted 25.10.2022

Одержано 24.09.2022

Затверджено до друку 25.10.2022

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

КОШУРБА Ілля Васильович – здобувач наукового ступеня доктор філософії (аспірант) за спеціальністю «222 – Медицина» галузі знань «22 – Охорона здоров'я» відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, 61016, Україна; 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 – Doctor of Philosophy (PhD) student in specialty "222 – Medicine" field of knowledge "22 – Health care" in 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; 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](tel:+380954178006), e-mail: koshurba@gmail.com

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

Scopus: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57499305600>

Web of Science: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/3335102>

Google Scholar: <https://scholar.google.com/citations?user=DXsD9DIAAAAJ&hl=uk>

НБІВ: <http://irbis-nbuv.gov.ua/ASUA/1480787>

Research Gate: <https://www.researchgate.net/profile/Illia-Koshurba>

Semantic Scholar: <https://www.semanticscholar.org/author/84144825>

SciProfiles: <https://sciprofiles.com/profile/2407073>