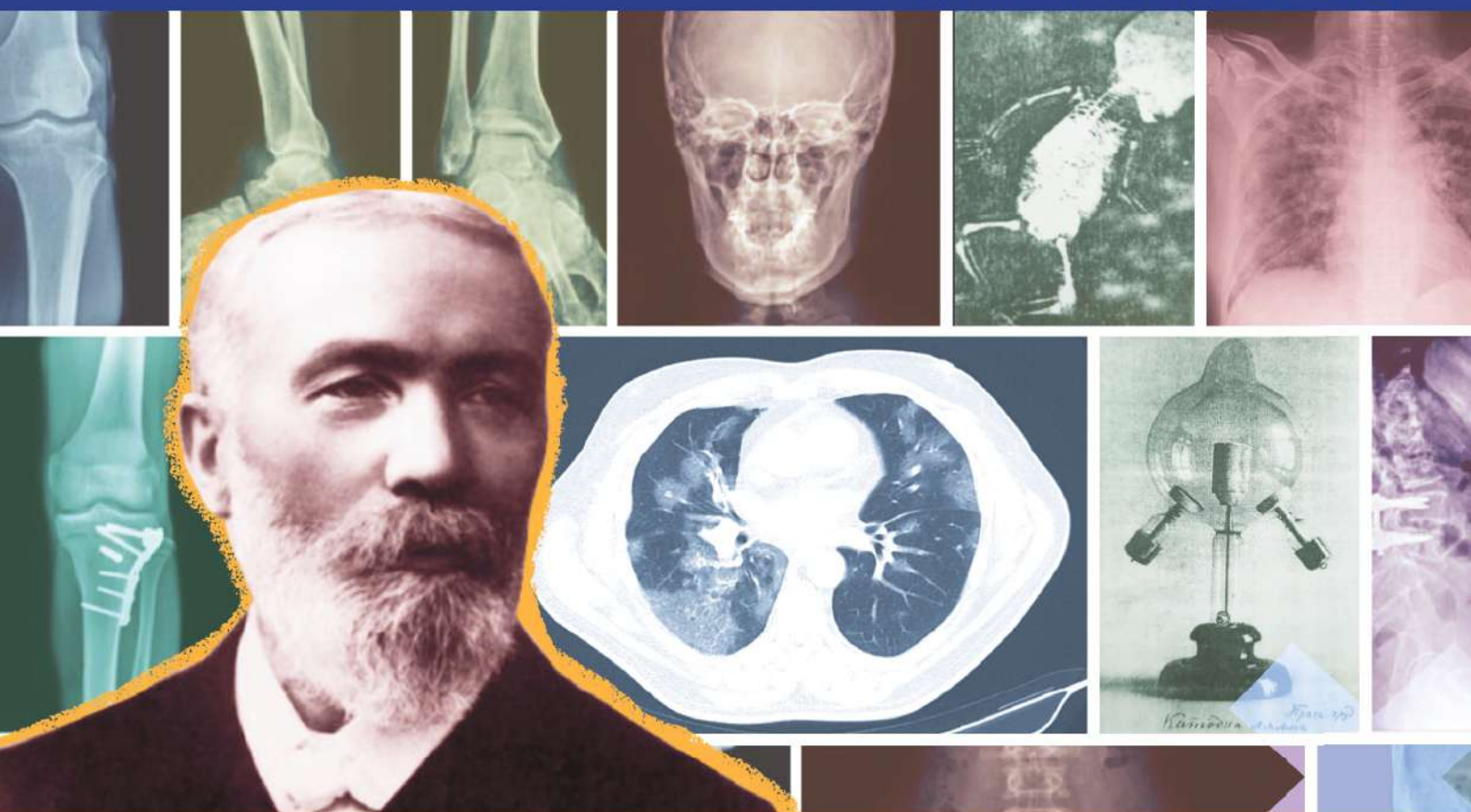


MEDICAL SCIENCES

PROCEEDINGS OF THE SHEVCHENKO
SCIENTIFIC SOCIETY

ISSN 2708-8634 (print)
ISSN 2708-8642 (online)
Founded in 1898

Volume 64, number 1, 2021



**NATALIYA VYNOGRAD, ZORIANA VASYLYSHYN, LYUDMYLA KOZAK,
ULIANA SHUL, IRYNA BAYDALKA**
**VACCINATION AND EXTREMELY DANGEROUS INFECTIONS:
ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS**

ANDRIY CHERKAS
**RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS IN UKRAINE:
HOW TO LEVERAGE ARISING OPPORTUNITIES?**

ULIANA PIDVALNA, ROMAN PLYATSKO, VASSYL LONCHYNA
IVAN PULUJ AND THE DISCOVERY OF X-RAYS

www.mspsss.org.ua



SHEVCHENKO SCIENTIFIC SOCIETY
MEDICAL COMMISSION

DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY OF
MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

WESTERN SCIENTIFIC CENTER OF THE NATIONAL ACADEMY OF
SCIENCE AND MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

PROCEEDINGS
of the SHEVCHENKO
SCIENTIFIC SOCIETY

Medical sciences

2021, Volume 64, Number 1

UKRAINIAN SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

FORMER MEDICAL COLLECTION (MEDIZINISCHE SAMMELSCHRIFT)

Founded by Yevhen Osarkevych in 1898

Refounded: 22.02.2017

LVIV — 2021

НАУКОВЕ ТОВАРИСТВО ІМЕНІ ШЕВЧЕНКА
ЛІКАРСЬКА КОМІСІЯ

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ЗАХІДНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР НАН УКРАЇНИ І МОН УКРАЇНИ

**ПРАЦІ
НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА
ІМ. ШЕВЧЕНКА**

Медичні науки

2021, Том 64, № 1

УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований як «Лікарський збірник» 1898 року
за ініціативи Євгена Озаркевича

ПРАЦІ НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА ім. ШЕВЧЕНКА. Медичні науки
PROCEEDINGS OF THE SHEVCHENKO SCIENTIFIC SOCIETY. Medical Sciences

Редакційна колегія

Засновник та видавець	Наукове товариство імені Шевченка (від 1898 року)
Співзасновники та видавці	Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Західний науковий центр НАН України і МОН України
Голова редакційної колегії	Роман Кушнір (Голова Наукового товариства ім. Шевченка, Україна)
Заступники голови редакційної колегії	Роман Гладишевський (Львів, Україна)
Головний редактор	Ростислав Стойка (Львів, Україна)
Заступники головного редактора	Оксана Заячківська (Львів, Україна) Василь Лончина (Чикаго, США) Олександр Луцик (Львів, Україна) Валентина Чоп'як (Львів, Україна)
Виконавчий редактор	Олена Зімба (Львів, Україна)
Менеджери редакції	Іван Дзись (Львів, Україна) Христина Джиоева (Львів, Україна)
Помічники редактора	Марта Ковальська , (Львів, Україна) Уляна Телішевська (Львів, Україна)
Редактор з наукової етики	Андрій Вергун (Львів, Україна)
Редактор статистичних даних	Тарас Гутор (Львів, Україна)
Редактори контенту для соціальних мереж	Уляна Підвальна (Львів, Україна) Олег Даниляк (Львів, Україна) Ярослав Павловський (Львів, Україна)
Дизайнер	Іван Дзись (Львів, Україна)
Літературні редактори	Павло Содомора, Юлія Хомич (англійська) (Львів, Україна), Оксана Левицька (українська) (Львів, Україна)

Редакційна рада

Олег Антонішин (Торонто, Канада)	Влодзімеш Маслінські (Варшава, Польща)
Андрій Базилевич (Львів, Україна)	Алла Наконечна (Ліверпуль, Велика Британія)
Ростислав Білий (Львів, Україна)	Тетяна Негрич (Львів, Україна)
Борис Білінський (Львів, Україна)	Оксана Сулаєва (Київ, Україна)
Володимир Вовк (Львів, Україна)	Сергій Сушельницький (Доха, Катар)
Оксана Волод (Лос-Анджелес, США)	Тетяна Татарчук (Київ, Україна)
Наталія Володько (Львів, Україна)	Джон Воллес (Калгарі, Канада)
Наталі Верхноллі (Тулуза, Франція)	Ронні Фасс (Клівленд, США)
Вікторія Гаріб (Відень, Австрія)	Нельсон Фернандес (Колчестер, Велика Британія)
Роман Грег (Лондон, Велика Британія)	Андрій Цибульський (Монреаль, Канада)
Іван Гут (Лондон, Велика Британія)	Мирон Цибульський (Торонто, Канада)
Інес Дренянсевіч (Осіек, Хорватія)	Андрій Черкес (Франкфурт, Німеччина)
Радослав Загодзон (Варшава, Польща)	Орест Шевчик (Единбург, Велика Британія)
Борис Зіменковський (Львів, Україна)	Ярослав Шпарик (Львів, Україна)
Ентон Куенен (Неймеген, Нідерланди)	Михайло Яремчук (Бостон, США)
Мацей Курпіс (Познань, Польща)	Юрій (Джордж) Ясків (Клівленд, США)

Технічна експертиза наукових публікацій для виявлення академічного плагіату та компіляцій здійснена антиплагіатним програмним забезпеченням Advego Plagiatus версії: 1.3.1.7., 1.3.3.1., 1.3.3.2., Plagiarism Detector Pro, версія: 1713, ОС: x86 OS.net: v2.0.50727.

Адреса: ПРАЦІ НТШ. Медичні науки, Редакторський відділ, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 Україна

www.msps.org.ua Фахове видання згідно наказу МОН України від 16.07.2018 № 775 категорія «Б» в галузях медичні науки (222)

Дата прийняття у SCOPUS: 4.02.2021

Контактна е-пошта: ntshamed@gmail.com

ISSN 2708-8634 (print)
ISSN 2708-8642 (online)

© Праці Наукового товариства ім. Шевченка
Медичні науки, 2021

ПРАЦІ НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА ім. ШЕВЧЕНКА. Медичні науки
PROCEEDINGS OF THE SHEVCHENKO SCIENTIFIC SOCIETY. Medical Sciences

Executive board

Publisher	Shevchenko Scientific Society (from 1898)
Endorsed by	Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine, Western Scientific Center of NAS of Ukraine and Ministry of Education and Science of Ukraine
Chairperson	Roman Kushnir (Chairman of Shevchenko Scientific Society, Ukraine)
Vice-Chairpersons	Roman Gladyshevskii (Lviv, Ukraine) Rostyslav Stoika (Lviv, Ukraine)
Editor-in-Chief	Oksana Zayachkivska (Lviv, Ukraine)
Associate Editors	Vassyl Lonchyna (Chicago, USA) Aleksander Lutsyk (Lviv, Ukraine) Valentyna Chopyak (Lviv, Ukraine)
Managing Editor	Olena Zimba (Lviv, Ukraine)
Managers of the Editorial Office	Ivan Dzis (Lviv, Ukraine) Khrystyna Dzhyoieva (Lviv, Ukraine)
Assistant Editor	Marta Kowalska (Lviv, Ukraine) Ulyana Telishevska (Lviv, Ukraine)
Research Integrity Officer	Andrew Vergun (Lviv, Ukraine)
Statistical Editor	Taras Gutor (Lviv, Ukraine)
Social Media Editor	Uliana Pidvalna (Lviv, Ukraine) Oleh Danylyak (Lviv, Ukraine) Yaroslav Pavlovskiy (Lviv, Ukraine)
Art Designer	Ivan Dzis (Lviv, Ukraine)
Language Editors	Julia Khomych (Lviv, Ukraine) (English), Oksana Levytska (Lviv, Ukraine) (Ukrainian) Pavlo Sodomora (Lviv, Ukraine) (English)

Editorial Board

Oleh Antonyshyn (Toronto, Canada)	Maciej Kurpis (Poznań, Poland)
Andriy Bazylevych (Lviv, Ukraine)	Włodzimierz Maslinski (Warsaw, Poland)
Borys Bilynsky (Lviv, Ukraine)	Alla Nakonechna (Liverpool, UK)
Rostyslav Bilyy (Lviv, Ukraine)	Tetyana Nehrych (Lviv, Ukraine)
Andriy Cherkas (Frankfurt am Main, Germany)	Oksana Sulajeva (Kyiv, Ukraine)
Orest Chevtchik (Edinburgh, UK)	Serhiy Souchelnytskyi (Doha, Qatar)
Anton Coenen (Nijmegen, Netherlands)	Jaroslav Shparyk (Lviv, Ukraine)
Roman Cregg (London, UK)	Tetyana Tatarchuk (Kyiv, Ukraine)
Andrey V. Cybulsky (Montreal, Canada)	Oxana Volod (Los Angeles, USA)
Myron Ivan Cybulsky (Toronto, Canada)	Natalia Volodko (Lviv, Ukraine)
Ines Drenjancevic (Osijek, Croatia)	Volodymyr Vovk (Lviv, Ukraine)
Ronnie Fass (Cleveland, USA)	Nathalie Vergnolle (Toulouse, France)
Nelson Fernandez (Colchester, UK)	John Wallace (Calgary, Canada)
Viktoria Garib (Vienna, Austria)	Michael Yaremchuk (Boston, USA)
Ivan Gout (London, UK)	Radoslaw Zagozdzon (Warsaw, Poland)
George Jaskiw (Cleveland, USA)	Borys Zimenkovsky (Lviv, Ukraine)

The technical expertise of scientific publications to identify academic plagiarism and compilations made by antiplagiarism softwares AntiPlagiarism.NET; Advego Plagiatus versions: 1.3.1.7., 1.3.3.1., 1.3.3.2., Plagiarism DetectorPro, version: 1713, OC: x86 OS .net: v2.0.50727.

Address: PROCEEDINGS OF SSS. Medical Sciences, Pekarska Str., 69, Lviv, 79010 Ukraine

www.mspsss.org.ua Professional journal category B from The Ministry of Education and Science of Ukraine
(16.07.2018 № 775) on specialty «Medical Sciences» (222)
SCOPUS date accepted Feb 4, 2021
Contact email: ntshamed@gmail.com

ISSN 2708-8634 (print)
ISSN 2708-8642 (online)

© Proceedings of the Shevchenko Scientific Society.
Medical Sciences, 2021

ЗМІСТ

ВІД РЕДАКТОРА	10
<i>Оксана Заячківська, Орест Шевчик</i> Можливості для розвитку науки під час пандемії COVID-19	10
<i>Андрій Черкас</i> Наукові дослідження в Україні: як скористатися новими можливостями?	16
ЗВІТ ПРО НАРАДУ	
<i>Уляна Телішевська</i> Здобутки в сфері наукового редагування та комунікацій (частина 2)	30
ОГЛЯД	
<i>Наталія Виноград, Зоряна Васишин, Людмила Козак, Уляна Шуль, Ірина Байдалка</i> Вакцинація та особливо небезпечні інфекції: здобутки й перспективи	36
<i>Фатеме Таваколі Фар, Ехзан Амірі-Ардекані</i> Спайковий білок і залучені протеази в патогенність та лікування SARS-COV-2	52
<i>Тетяна Негрич, Марія Шоробура, Ірина Грицина, Лілія Юхимів, Софія Кирилюк</i> Особливості клінічного перебігу післякорових енцефалітів у імуносупресованих осіб	62
<i>Оксана Сулаєва,</i> Медичні аспекти сурогатного материнства	72
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ: ФУНДАМЕНТАЛЬНІ НАУКИ	
<i>Федір Гладких, Микола Чиж</i> Модуляція мелоксикам-індукованих змін секреторної та моторної активності шлунка шляхом застосування кріоекстракту плаценти	84
<i>Олег Ревенко, Василь Ковалишин, Антоніна Яценко, Джон Л. Воллес, Оксана Заячківська</i> H2S-вивільнюючий нестероїдний протизапальний препарат АТВ-340 знижує мезентеріального метазапалення за умов старіння та пошкоджувального впливу високофруктозної дієти	96
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ: КЛІНІЧНІ НАУКИ	
<i>Хорхе Тонатіу Перес Крус, Клавдія Гонсалес Леон, Уго Мендьєта Серон</i> Діаметр оболонки зорового нерва, середня швидкість потоку крові, індекс пульсації та прееклампися	107
<i>Христина Ліщук-Якимович, Ігор Гайдучок, Костянтин Іщейкін, Валентина Чоп'як</i> Імунозалежні механізми та молекулярно-генетичні особливості у хворих на системні хвороби сполучної тканини з кріоглобулінемічним синдромом	115
<i>Іван Богдан, Захар Плахтирь, Анастасія Богдан</i> Роль променевої діагностики у ранньому виявленні та контролю перебігу гнійного остеомієліту хребта	124
<i>Ірина Музика, Барбара Белка, Юлія Островська, Оксана Заячківська</i> Самосприйняття змін способу життя та благополуччя, пов'язаних із соціальними дистанціюванням під час COVID-19 серед студентів-медиків (дослідження у Львові, Україна)	138
<i>Оксана Мацюра, Леся Беш, Наталія Лук'яненко, Оксана Ковальська, Христина Слівінська-Курчак, Ярина Нагурна</i> Діагностичні предиктори формування толерантності при елімінаційній дієті у дітей з алергією до білків коров'ячого молока.	147
АКТУАЛЬНО	
<i>Олександр Фільц, Олег Фітькало, Оксана Лизак, Олег Березюк, Ольга Мишаківська, Людмила Самсонова, Альфред Прітц</i> До питання цілісної клінічної інтерпретації психічних розладів при пандемії SARS-CoV-2: експертна думка	155
<i>Сурія Канан, Йохан Еріксон, Назарій Сушельницький, Сергій Сушельницький</i> Протокол детекції генетичних маркерів у слині, використовуючи полімеразну ланцюгову реакцію без очистки нуклеїнових кислот: тестування SARS-CoV-2 та GAPDH маркерів	161

CONTENTS

EDITORIAL

- Oksana Zayachkivska, Orest Chevtchik*
Opportunities for Science Growth amidst the COVID-19 Pandemic 10
- Andriy Cherkas*
Research involving in Ukraine: How to leverage arising opportunities? 16

MEETING REPORT

- Ulyana Telishevskva*
Advances in science editing and communication (part 2) 30

REVIEW

- Nataliya Vynograd, Zoriana Vasylyshyn, Lyudmyla Kozak, Uliana Shul, Iryna Baydalka*
Vaccination and extremely dangerous infections: Achievements and prospects 36
- Fateme Tavakoli Far, Ehsan Amiri-Ardekani*
Spike protein and involved proteases in SARS-COV-2 pathogenicity and treatment 52
- Tetiana Nehrych, Maria Shorobura, Irina Hritsyna, Liliia Yukhimiv, Sofi ia Kyrlyiuk*
Peculiarities of the clinical course of postmeasles encephalitis in immunosuppressed people 62
- Oksana Sulaieva*
Medical aspects of surrogate motherhood 72

ORIGINAL RESEARCH: BASIC SCIENCES

- Fedir Hladkykh, Mykola Chyzh*
Modulation of meloxicam-induced changes in gastrointestinal and motor activity of the stomach by applying placenta cryoextract 84
- Oleh Revenko, Vasyl Kovalyshyn, Antonina Yashchenko, John Wallace, Oksana Zayachkivska*
Hydrogen Sulfi de-releasing anti-infl ammatory drug ATB-340 treatment potentially reduces mesenteric metafl ammation in the experimental age- and high fructose dietary-induced injury 96

ORIGINAL RESEARCH: CLINICAL SCIENCES

- Jorge Tonatiuh Pérez Cruz, Claudia González León, Hugo Mendieta Zerón*
Optic nerve sheath diameter, mean flow rate, pulsatility index and preeclampsia 107
- Khystyna Lishchuk-Yakymovych, Ihor Hayduchok, Kostyantyn Ishcheikin3, Valentyna Chopyak*
Immune-related mechanisms, molecular and genetic characteristics of patients with the systemic connective tissue diseases with cryoglobulinemic syndrome 115
- Ivan Bohdan, Zakhar Plakhtyr, Anastasiya Bohdan*
Early imaging and course-of-disease control markers of pyogenic vertebral osteomyelitis 124
- Iryna Muzyka, Barbara Belka, Yulia Ostrovska, Oksana Zayachkivska*
Self-Perception of changes in lifestyle and wellbeing associated with social distancing during COVID-19 pandemic among medical students (the study in Lviv, Ukraine) 138
- Oksana Matsyura, Lesya Besh, Natalia Lukyanenko, Oksana Kovalska, Khrystyna Slivinska-Kurchak, Yaryna Nagurna*
Diagnostic predictors of tolerance development in the elimination diet in children with cow's milk protein allergy 147

CURRENT NEWS

- Oleksandr Filts, Oleh Fitkalo, Oksana Lyzak, Oleh Berezyuk, Olha Myshakivska, Lyudmyla Samsonova, Alfred Pritz*
Toward a cohesive clinical interpretation of mental disorders in SARS-CoV-2 pandemic: An expert opinion 155

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2021.01.08

Для листування:

вул. Переяславська, 23, м.Харків,
61016, Україна
E-пошта: fedir.hladkykh@gmail.com
n.chizh@ukr.net

Стаття надійшла: 05.03.2021

Прийнята до друку: 05.04.2021

Опублікована онлайн: 29.06.2021



© Федір Гладких,
Микола Чиж, 2021

ORCID ID

Fedir Hladkykh
<https://orcid.org/0000-0001-7924-40481>
Mykola Chyzh
<https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>

Конфлікт інтересів: Автори декларують, що немає конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:

Концепція: Федір Гладких, Микола Чиж
Результати досліджень: Федір Гладких
Написання статті: Федір Гладких
Редагування та затвердження остаточно-го варіанту статті: Федір Гладких, Микола Чиж

Фінансування. Дослідження є частиною планової науково-дослідної роботи Відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України «Деструктивні та відновні процеси в тканинах in vivo після дії низьких температур та біологічно активних речовин» (шифр 2.2.6.113, номер державної реєстрації 0117U001049), що профінансовано видатками державного бюджету України.

Дозвіл біоетики. Комітету біоетики Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (№ 2, 11.03.2021).

ване нарізне введення мелоксикаму та кріоконсервованого екстракту плаценти супроводжувалось зниженням співвідношення вільної та загальної кислотності на 43.0 ± 3.0 % та статистично вірогідного ($p < 0.05$) зменшення перистальтичної активності на 12.3 % відносно показників тварин, які отримували тільки мелоксикам.

Висновки. Комбіноване застосування кріоекстракту плаценти та мелоксикаму нівелює мелоксикам-індуковану гіперсекрецію шлункового соку та гіпермоторику шлунка. Також встановлено здатність кріоекстракту послаблювати агресивність шлункового соку шляхом зниження вільної та збільшення зв'язаної кислотності шлункового соку.

Ключові слова: екстракт плаценти, кріоконсервація, нестероїдні протизапальні засоби, мелоксикам.

Модуляція мелоксикам-індукованих змін секреторної та моторної активності шлунка шляхом застосування кріоекстракту плаценти

Федір Гладких^{1, 2}, Микола Чиж¹

¹Інститут проблем кріобіології і кріомедицини
Національної академії наук України, м. Харків, Україна
²Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Вступ. Вироблені на сьогодні підходи до послаблення ультрогенності нестероїдних протизапальних засобів спрямовані переважно на нівелювання пошкоджуючої дії на слизову оболонку шлунка, а за даними літератури, застосування інгібіторів протонної помпи здатне навіть погіршувати перебіг ентеропатії. Мета дослідження — охарактеризувати вплив кріоконсервованого екстракту плаценти на стан секреторної та моторно-евакуаторної діяльності шлунка за умов експериментальної мелоксикам-індукованої гастропатії та ентеропатії.

Методи дослідження. Серійні рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження, виконані на нелінійних щурах і мишах на моделі мелоксикам-індукованого ураження травного тракту. Шлункову секрецію у щурів, евакуаторну функцію шлунка та моторну функцію кишки у мишей вивчали за стандартними методиками.

Результати. Введення мелоксикаму призводить до статистично вірогідного збільшення ($p < 0.05$) об'єму шлункової секреції на 31.6 ± 7.3 %, зростання загальної кислотності ($p = 0.002$) на 7,7 [7.7; 16.6] % та статистично вірогідного збільшення ($p < 0.05$) перистальтичної активності на 18.9 % відносно показників інтактних тварин. Введення кріоконсервованого екстракту плаценти призводило до статистично вірогідного ($p = 0.002$) зниження співвідношення вільної та загальної кислотності у 2.3 раза, а перистальтична активність статистично вірогідно знизилась ($p < 0.05$) на 14.5 % відносно показників інтактних тварин. Комбіноване

Modulation of meloxicam-induced changes in gastrointestinal and motor activity of the stomach by applying placenta cryoextract

Fedir Hladkykh^{1,2}, Mykola Chyzh¹

¹ Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

² State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Introduction. Current approaches to reducing the ulcerogenicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs are aimed primarily at eliminating the damaging effect on the gastric mucosa, and according to the literature, the use of proton pump inhibitors can even worsen the course of enteropathy.

Objectives. To characterize the influence of cryopreserved placenta extract on the state of secretory and motor-evacuation activity of the stomach under the conditions of experimental meloxicam-induced gastropathy and enteropathy.

Methods. Serial randomized placebo-controlled studies were performed on nonlinear rats and mice using a model of small intestine-induced gastrointestinal lesions. Gastric secretion in rats, gastric evacuation function and intestinal motor function in mice were studied with the help of standard methods.

Results. The administration of meloxicam leads to a statistically significant increase ($p < 0.05$) in the volume of gastric secretion by $31.6 \pm 7.3\%$, an increase in total acidity ($p=0.002$) by $7.7 [7.7; 16.6]\%$ and a statistically significant increase ($p < 0.05$) in peristaltic activity by 18.9% relative to intact animals. The administration of cryopreserved placenta extract led to a statistically significant ($p=0.002$) decrease in the ratio of free and total acidity by 2.3 times, with a statistically significant decrease ($p < 0.05$) by 14.5% in peristaltic activity relative to intact animals. The combined threaded administration of meloxicam and cryopreserved placenta extract was accompanied by a decrease in the ratio of free and total acidity by $43.0 \pm 3.0\%$.

Conclusion. The combined application of placental cryoextract and meloxicam eliminates meloxicam-induced hypersecretion of gastric juice and gastric hypermobility. The cryoextract has also proved to reduce the aggressiveness of gastric juice by reducing its free and increasing combined acidity.

Keywords: placenta extract, cryopreservation, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2021.01.08

For correspondence:

23, Pereyaslavskaya Street, Kharkiv, 61015, Ukraine
E-пoштa: fedir.hladkykh@gmail.com
n.chyzh@ukr.net

Received: Mar, 15, 2021

Accepted: Apr, 11, 2021

Published online: Jun, 29, 2021



© Fedir Hladkykh
Mykola Chyzh, 2021

ORCID IDs

Fedir Hladkykh
<https://orcid.org/0000-0001-7924-40481>
Mykola Chyzh
<https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>

Disclosures. Authors stated that there is no conflict of interest

Author Contributions:

Conceptualization: Fedir Hladkykh, Mykola Chyzh
Results of study: Fedir Hladkykh
Writing — original draft: Fedir Hladkykh
Writing — review & editing: Fedir Hladkykh, Mykola Chyzh

Funding. The study is part of the planned research work of the Department of Experimental Cryomedicine of the Institute of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine «Destructive and restorative processes in tissues in vivo after exposure to low temperatures and biologically active substances» (Code 2.2.6.113, state registration number 0117U001049), which is financed by the state budget of Ukraine.

Ethical approval: The of bioethic committee of Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine (N2, 11.03.2021).

Вступ. Відомо, що гастро-, нефро- та кардіотоксичність нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) належать до клас-специфічних небажаних ефектів та пов'язані з інгібуванням активності «фізіологічної» ізоформи ензиму циклооксигенази (ЦОГ). Залежно від селективності НПЗЗ щодо ЦОГ всі препарати цього класу розділяють на неселективні інгібітори ЦОГ першого типу ЦОГ-1 (диклофенак натрію, ібупрофен, ацетилсаліцилова кислота та ін.), селективні інгібітори циклооксигенази другого типу ЦОГ-2 (німесулід, мелоксікам (МКС), набуметон та ін.) та високоселективні інгібітори ЦОГ-2 (коксиби — цефекоксиб, рофекоксиб та ін.) [7].

Упровадження в клінічну практику селективних інгібіторів ЦОГ-2 та коксибів мало на меті покращити профіль гастроінтестинальної безпеки НПЗЗ, проте останні, інгібуючи утворення простагліцину, здатні зрушувати баланс між вмістом простагліцину і тромбоксану (ТхА₂) на користь останнього, який є протромботичним чинником, в результаті чого розвиваються серцево-судинні порушення, включаючи інфаркт міокарду [9]. Першим селективним інгібітором ЦОГ-2, впровадженим в клінічну практику ще 1994 року став МКС. Він продемонстрував достатню ефективність та високий комплаєнс у пацієнтів, що дозволило йому дуже швидко завоювати довіру лікарів і пацієнтів, ставши одним з найбільш вживаних НПЗЗ. За майже 30 років існування на ринку лікарських засобів МКС не втратив своєї актуальності, попри зниження інтересу до селективних НПЗЗ у світлі «кризи коксибів» [7; 8; 16].

До останнього часу побічна дія НПЗЗ на шлунково-кишковий тракт досліджувався переважно у верхніх відділах гастроінтестинальної зони — шлунку і дванадцятипалій кишці [4; 12]. На сучасному етапі змінилось трактування і клінічними настановами затверджено відмінності поняття «НПЗЗ-індуковане пошкодження травного тракту» та «НПЗЗ-гастропатія», які не є абсолютно синонімічними, та стратегії їхнього запобігання [11; 24].

Водночас токсичний вплив НПЗЗ на тонку кишку (НПЗЗ-індукована ентеропатія), незважаючи на відносно рідкісне обговорення в літературі, трапляється значно частіше,

ніж прийнято вважати. Зокрема, не рідкісними є ситуації, коли саме тонкокишкові виразки, індуковані прийомом НПЗЗ, є причиною розвитку таких станів, що загрожують життю: кровотечі, перфорації, гострої кишкової непрохідності.

На сьогодні немає доказів того, що, на відміну від шлунка, в патогенезі НПЗЗ-індукованого ушкодження відділів тонкої кишки, розташованих нижче зв'язки Трейтца (*lig. suspensorium duodeni*) важливу роль відіграють Н⁺-іони шлункового соку [4]. Проте, потрібно зазначити, що пригнічення шлункової секреції може призводити до розвитку надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці, здатного підсилювати тяжкість НПЗЗ-ентеропатії [1; 4; 28].

Разом зі зміною секреторної активності важливе місце в ульцерогенній відповіді травного тракту на НПЗЗ відіграє гіпермоторика шлунка, що вперше описана у праці Вільяма А. Марсеро та Джона Гінчі 1982 року [13]. Гіпермобільність шлунка спричиняє мікросудинні порушення, особливо у ділянках складок слизової оболонки шлунка, що у тому числі призводить до взаємодії нейтрофілів та ендотелію. На сьогодні механізм НПЗЗ-індукованої гіпермоторики шлунка залишається невідомим, однак є припущення, що мають місце вагусно-холінергічні взаємодії [26].

Наявні на сьогодні підходи до послаблення ульцерогенності НПЗЗ спрямовані переважно на нівелювання пошкоджувальної дії на слизову оболонку шлунка, а нещодавні дослідження на гризунах показали, що застосування інгібіторів протонної помпи здатне навіть погіршувати перебіг НПЗЗ-ентеропатії, відтак постала необхідність пошуку нових підходів до послаблення ульцерогенної дії НПЗЗ, зокрема МКС [4; 7].

Як засіб корекції ульцерогенної дії НПЗЗ нашу увагу привернув кріоконсервований екстракт плаценти (КЕП) людини. Перші повідомлення про противиразкову активність екстракту плаценти відомі від 1969 року, часу оприлюднення досліджень наукової групи К. Такагі (К. Takagi) та співавторів. Вони експериментально встановили, що введення екстракту плаценти білим щурам, яким попередньо змодельована виразка шлунка шляхом інду-

кування субсерозним введенням оцтової кислоти спричиняє противиразковий ефект [25].

Плацента є природним «депо» та продуцентом практично всього спектру біологічно активних речовин, що забезпечують ріст та розвиток плоду під час внутрішньоутробного розвитку [5; 6]. Вона забезпечує процеси трофіки та білковий синтез, газообмін, гормонovidлення 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. [10; 19–20].

Добре відомо, що у плаценті дуже висока активність низки ферментів: дихальні ферменти (моноамінооксидаза, система цитохромоксидаз), каталаза, НАД- і НАДФ-діафори, сукцинатдегідрогеназа, системи гістамін-гістаміназа, ацетилхолін-ацетилхолінестрераза, фактори згортання крові та фібринолізу та ін. У плаценті також відбувається синтез білків, що належать до класу інтерлейкінів (ІЛ) — ІЛ1, ІЛ6, ІЛ8, ІЛ2, однією з функцій яких є індукція гуморальних чинників неспецифічної резистентності, а секретований клітинами трансформуючий чинник росту стимулює репарацію за рахунок активації мезенхімальних клітин та процесів неоваскуляризації [5; 14]. Крім того, до складу препаратів плаценти входить низка чинників росту: гепатоцитів (HGF), інсуліноподібний (IGF), фібробластів (FGF), епідермальний (EGF), нервів (NGF), колонієстимулювальний (CSF) та ін. [5].

Важливо й те, що плацента є джерелом системних білкових та стероїдних гормонів, цитомединів, імунних чинників та ін. [5; 14]. У тканинах плаценти синтезується пептиди, які є структурними аналогами ендорфінів та енкефалінів, які регулюють імунну відповідь клітинного та гуморального типу.

Зважаючи на полівекторність дії КЕП (протизапальна, антиксилантна, імуномодульвальна та ін. властивості) вважаємо, що досліджуваний екстракт може посилювати резистентність слизової оболонки шлунка до дії агресивних чинників, зокрема НПЗЗ [5]. У попередніх експериментальних дослідженнях ми встановили, що КЕП має властивості

послаблювати ульцерогенну дію неселективних інгібіторів ЦОГ — диклофенаку натрію, ібупрофену та ацетилсаліцилової кислоти, проте вплив КЕП та його комбінації із селективними НПЗЗ на функціональний стан шлунка на сьогодні відсутні і потребують вивчення.

Враховуючи вищевикладене, метою наших досліджень стало охарактеризувати вплив кріоконсервованого екстракту плаценти на стан секреторної та моторно-евакуаторної діяльності шлунка за умов експериментальної МКС-індукованої гастропатії та ентеропатії.

Матеріали і методи досліджень. Експериментальні дослідження *in vivo* проведені на 28-ми нелінійних лабораторних щурах-самцях, масою 200–220 г, та 28-ми мишах, масою 20–22 г, які утримувались в умовах віварію Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України. 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 (1986 р.), Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС (2010 р.) про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006 р.). До початку експерименту щури впродовж 14-ти діб перебували в умовах карантину, після чого проводилась рандомізація на групи по 7 особин в кожній із подальшим утриманням в умовах стандартного водно-харчового раціону з вільним доступом (*ad libitum*) до води та їжі. У всіх серіях дослідження тваринам у групах наносили індивідуальні мітки.

Різниця цільової концентрації речовин в крові ссавців та людини, яка залежить від інтенсивності їхнього 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 ми здійснили перерахунок за

стандартним методом із використанням коефіцієнту видової витривалості [15].

Препарат КЕП «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» (Державне підприємство «Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини НАН, НАМН та МОЗ України», м. Харків, Україна) згідно інструкції застосовується у пацієнтів парентерально в разовій дозі 1.8 мл. Відповідно разова доза для щурів становила 0.02 мл/100 г маси тіла щура*; разова доза для мишей — 0.014 мл/100 г маси тіла мишей**.

Перед застосуванням препарату «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» разову дозу (0.16 мл/кг) екстемпорально (*ex tempore* — за потребою) розводили у 0.9 % розчині (р-ні) NaCl (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»», Україна) з розрахунку 0.1 мл 0.9 % р-ну NaCl / 100 г маси тіла та вводили внутрішньом'язово (в/м) за 60 хв до НПЗЗ [23].

МКС («Мелоксикам — Астрафарм», ТОВ «Астрафарм») вводили внутрішньошлунково (в/шл) у дозі 1 мг/кг маси тіла [23]. Таблетовану форму МКС подрібнювали та емульгували у воді *pro injectionibus* (ПАТ «Галичфарм», Україна) із додаванням полісорбату *Twin-80* (поліоксіетилен-20-сорбітанмоноолеат), що обумовлено хімічною нейтральністю, низькою токсичністю та стійкістю до дії слабких кислот останнього.

Дослідження секреторної активності шлунка. Шлункову секрецію досліджували за методикою Г. Шея (Н. А. Shay) та співавторів (1945 р.) [18]. Протягом 24 год. щури були позбавлені доступу до їжі. Після лапаротомії по білій лінії живота наркотизованим щурам (тіопентал натрію, 60 мг/кг, внутрішньоочеревинно («Тіопентал», ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) накладали лігатуру на пілоричний сфінктер шлунка, після чого щурам через орогастральний зонд одразу вводили МКС та пошарово ушивали операційну рану (рис. 1).

Тварини групи контролю отримували в/шл еквівалентну кількість води *pro injectionibus*. Через 4 год. проводили релапаротомію під інгаляційним наркозом та накладали лігатуру на кардіальний сфінктер, після чого тварин виводили з експерименту шляхом цервікальної дислокації, проводили екстирпацію шлунка та збір його вмісту у пробірки.

Інтенсивність секреції шлункового соку оцінювали за об'ємом шлункового соку у мл на 100 г маси тварини (мл / 100 г). В одержаному соці вимірювали загальну та вільну кислотність (концентрацію HCl) способом титрування шлункового соку за методикою Леонора Михаеліса (Leonor Michaelis) 0.1 N розчином гідроксиду натрію (NaOH) у присутності індикаторів фенолфталеїну та бромтимолового синього. Кислотність виражали кількістю мл 0.1 N р-ну NaOH, необхідного для нейтралізації 100 мл шлункового соку. Зв'язану кислотність визначали за різницею між показниками загальної та вільної кислотності [17].

При дослідженні секреторної активності шлунка піддослідних тварин розділяли на 4 групи: I (контроль) — щури (n = 7), яким впродовж 5-ти днів перед лапаротомією в/м вводили 0.9 % р-н NaCl (1 мл/100 г), а після — одноразово в/шл плацебо (воду *pro injectionibus*); II — щури (n = 7), яким впродовж 5-ти днів перед лапаротомією в/м вводили КЕП (0.16 мл/кг), а після — одноразово в/шл плацебо; III — щури (n = 7), яким впродовж 5-ти днів перед лапаротомією в/м вводили 0.9 % р-н NaCl (1 мл/100 г) та МКС (1.0 мг/кг) в/шл, а після — одноразово МКС (1.0 мг/кг) в/шл; IV — щури (n = 7), яким впродовж 5 днів перед лапаротомією в/м вводили КЕП (0.16 мл/кг) та МКС (1.0 мг/кг) в/шл, а після — одноразово МКС (1.0 мг/кг) в/шл (рис. 1).

Дослідження моторно-евакуаторних процесів. Вивчення евакуаторної функції шлунка та моторної функції кишки проводили за методом «міток» (G. P. Koopman, H. M. Kennis) [22]. Протягом 24-х год миші були позбавлені доступу до їжі без обмеження питної води. КЕП та МКС вводили впродовж 5 днів. Через 30 хв після останнього введення МКС всім тваринам в/шл вводили по 0.5 мл контрастної маси (10.0 % суспензія активованого вугілля у 1.0 % крохмальному гелі). Через 40 хв тварин виводили з експерименту шляхом цервікальної дислокації під інгаляційним наркозом. У дослідних та контрольних тварин вимірювали (у см) абсолютну довжину кишки та шляху (у см), пройденого контрастною масою по ньому, а перистальтику ШКТ оцінювали як % довжини кишки, пройденого контрастною

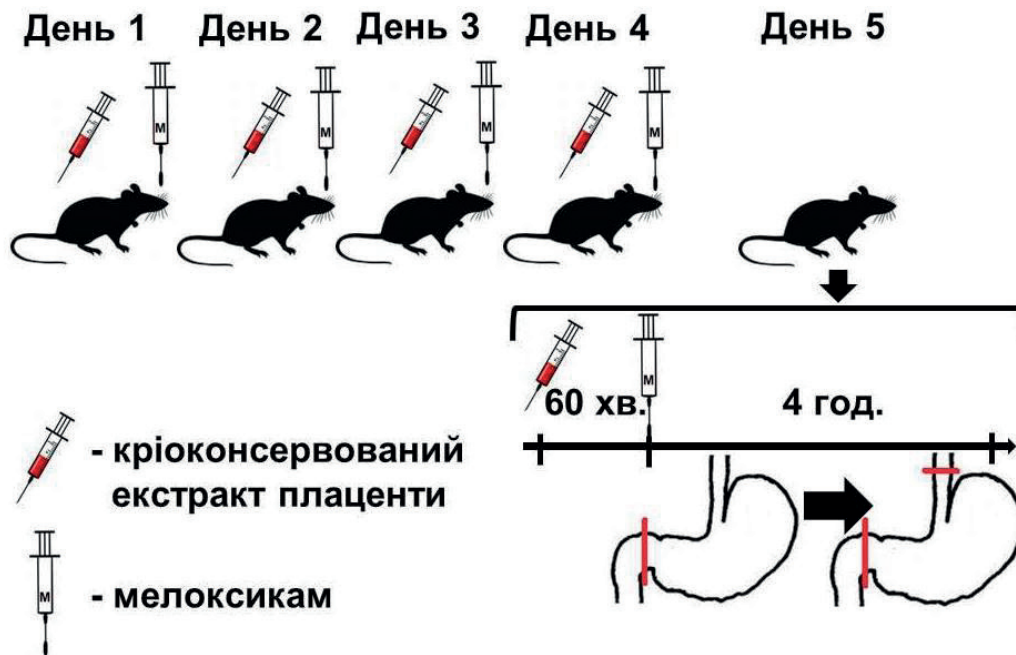


Рис. 1. Схема дослідження секреторної активності шлунка (IV група)

Примітка:

* Обрахунок дози для щурів: $(1.8 \text{ мл}/70 \text{ кг}) \times 6.35 = 0.16 \text{ мл} / \text{кг маси тіла}$ або відповідно $0.02 \text{ мл}/100 \text{ г маси тіла}$ щура.

** Обрахунок дози для мишей: $(1.8 \text{ мл}/70 \text{ кг}) \times 5.61 = 0.14 \text{ мл} / \text{кг маси тіла}$ або відповідно $0.014 \text{ мл}/100 \text{ г маси тіла}$ мишей.

масою, по відношенню до абсолютної довжини останнього, який розраховувався за формулою:

$$\text{Перистальтична активність} = \frac{(\text{Лк.})}{\text{Лабс.}} \times 100 \%,$$

де: Лк — довжина кишки, пройдена контрастною масою, см;

Лабс. — абсолютну довжину кишки, см.

При дослідженнях мотроно-евакуаторних процесів піддослідних тварин розділяли на 4 групи:

I (контроль) — миші ($n = 7$), яким впродовж 5-ти днів перед дослідженням в/м вводили 0.9 % р-н NaCl (1 мл/100 г);

II — миші ($n = 7$), яким впродовж 5 днів в/м вводили КЕП (0.14 мл/кг);

III — миші ($n = 7$), яким впродовж 5 днів перед дослідженням в/м вводили 0.9 % р-н NaCl (0.1 мл / 10 г) та МКС (1.0 мг/кг) в/шл;

IV — миші ($n = 7$), яким впродовж 5 днів перед дослідженням в/м вводили КЕП (0.14 мл/кг) та МКС (1.0 мг/кг) в/шл.

Статистична обробка результатів. При нормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за t-критерієм Ст'юдента. При ненормальному розподілі принаймні однієї з груп незалежних величин відмінності між ними визначали попарно за непараметричним ранговим U — критерієм Манна-Вітні (Mann-Whitney). Цифрові дані у разі нормально-го 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. При ненормальному розподілі отриманих величин дані представлені у вигляді $Me [LQ; UQ]$, де Me — медіана, $[LQ; UQ]$ — верхня межа нижнього (першого) квантиля (lower quartile — LQ) та нижня межа верхнього (третього) квантиля (upper quartile — UQ).

Результати дослідження і обговорення.

Проведене дослідження показало, що введення МКС призвело до гіперсекреції шлункового

соку. На це вказувало статистично вірогідного ($p = 0.003$) збільшення об'єму шлункового соку на 31.6 ± 7.3 % відносно показників інтактних тварин, що становило відповідно 1.8 [1.5; 1.9] мл/100 г маси тварин (табл. 1).

Привертає увагу, що крім гіперсекреції шлункового соку МКС викликав зростання загальної кислотності ($p = 0.002$) на 7.7 [7.7; 16.6] % відносно показників інтактних тварин. Слід зазначити, що попри зростання рівня загальної кислотності МКС не викликав зрушень з боку співвідношення вільної та зв'язаної кислотності, яке зіставлялося з показниками інтактних тварин та становило 1.4 [1.3; 1.5] та 1.3 [1.1; 1.4] відповідно (рис. 2-4).

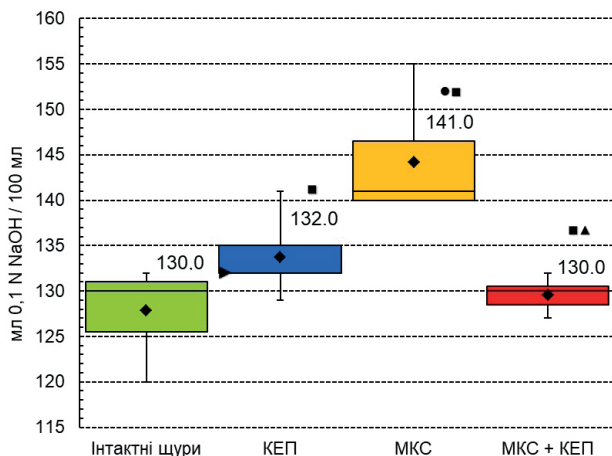


Рис. 2. Вплив мелоксикаму та КЕП рівень загальної кислотності шлункового соку у щурів ($n = 28$); КЕП — кріоконсервованний екстракт плаценти, МКС — мелоксикам.

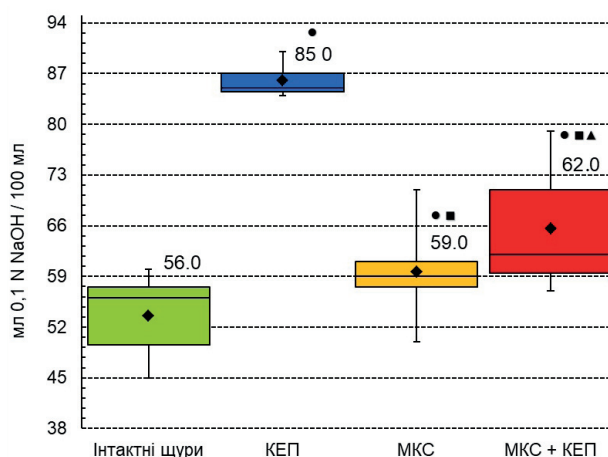


Рис. 3. Вплив мелоксикаму та КЕП рівень вільної кислотності шлункового соку у щурів ($n = 28$); КЕП — кріоконсервованний екстракт плаценти, МКС — мелоксикам

На відміну від МКС введення КЕП не викликало змін з боку об'ємних показників секреторної активності шлунка та показників загальної кислотності (табл. 1, рис. 2), проте призвело до статистично вірогідного ($p = 0.002$) зниження співвідношення вільної та загальної кислотності у 2.3 раза відносно значень щурів інтактною групою. Вказане зниження обумовило статистично вірогідне ($p = 0.002$) зниження вільної кислотності на 36.0 [38.4; 32.8] % та зростання рівня зв'язаної кислотності ($p = 0.002$) на 55.4 [51.3; 72.0] % відносно показників інтактних тварин та становили 48 [47; 49] мл 0.1 N NaOH / 100 мл та 85 [85; 87] мл 0.1 N NaOH / 100 мл відповідно (рис. 3, 4). Отримані показники вказують на здатність КЕП знижувати агресивність шлункового соку

Табл. 1

Вплив мелоксикаму та КЕП на показники шлункової секреції у щурів (Me [LQ; UQ], N = 28)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	КЕП 0,16 мл/кг	Мелоксикам, 1 мг/кг	Мелоксикам +КЕП
n	7	7	7	7
Об'єм шлункового соку, мл/100 г маси тварин	1.3 [1.3; 1.4]	1.3 [1.3; 1.3]	1.8 [1.5; 1.9] *#	1.3 [1.2; 1.3] °
Співвідношення вільна/ загальна кислотність	1.4 [1.3; 1.5]	0.6 [0.5; 0.6] *	1.3 [1.1; 1.4] #	0.7 [0.7; 0.7] **°

Примітки:

* — $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин;

— $p < 0,05$ відносно показників щурів, які отримували КЕП;

° — $p < 0,05$ відносно показників щурів, які отримували мелоксикам.

через зниження вільної та збільшення зв'язаної кислотності шлункового соку, не впливаючи при цьому на рівень загальної кислотності, забезпечуючи таким чином підтримку його ролі у перетравленні вмісту шлунка, на відміну кислотосупресивних засобів.

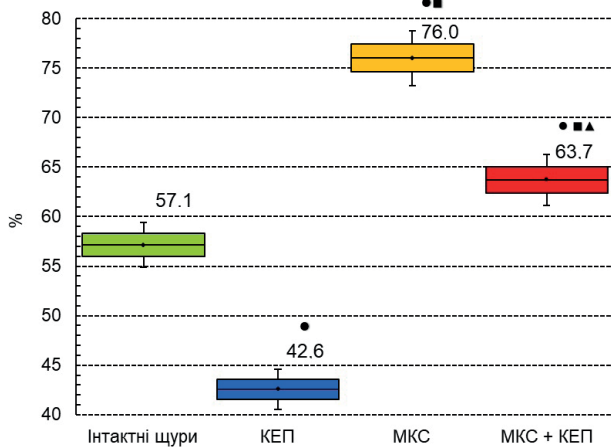


Рис. 4. Вплив мелоксикаму та КЕП рівень зв'язаної кислотності шлункового соку у щурів ($n = 28$); КЕП — криоконсервованій екстракт плаценти, МКС — мелоксикам

Примітка до рис. 2–4.

Розподіл величин ненормальний. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилу, вертикальні лінії за межами боксів — мінімальне та максимальне значення. Горизонтальна лінія всередині боксу — медіана (◆ — середнє значення; ● — $p < 0.05$ відносно показників інтактних щурів, ■ — $p < 0.05$ відносно показників щурів, яким вводили КЕП; ▲ — $p < 0.05$ відносно показників щурів, яким вводили МКС).

Комбіноване застосування МКС та КЕП до нівелювання МКС-індукованої гіперсекреції шлункового соку (табл. 1). Зокрема, об'єм шлункового соку на тлі введення зазначених засобів становив 1.3 [1.2; 1.3] мл/100 г маси тварин, що зіставлялось з показниками інтактних тварин (1.3 [1.3; 1.4] мл/100 г). Крім того, встановлено, комбіноване нарізне введення МКС та КЕП не викликало змін з боку загальної кислотності шлункового соку, проте відмічалось статистично вірогідне ($p = 0.002$) зниження співвідношення вільної та загальної кислотності на $43.0 \pm 3,0$ % відносно показників щурів, які отримували тільки МКС, за притаманним КЕП механізмом, описаним вище.

Дослідження впливу МКС та КЕП на моторно-евакуаторну активність шлунка показало,

що МКС викликав у щурів підвищення евакуаторної функції шлунка та моторної активності кишки у мишей (табл. 2). На це вказувало статистично вірогідне ($p < 0.05$) збільшення відносної довжини кишки, пройденої контрастом на 18.9 % відносно показників інтактних тварин, що узгоджувалось з даними літератури про здатність НПЗЗ викликати гіпермоторику шлунка (рис. 4) [3; 7; 21; 27].

На тлі комбінованого застосування МКС та КЕП встановлено ослаблення МКС-індукованої гіпермоторики шлунка. На це вказувало статистично вірогідне ($p < 0.05$) зменшення довжини кишки, пройденої контрастом на 12.3 % відносно показників тварин, які отримували тільки МКС. Отримані результати вказують на здатність КЕП нівелювати МКС-індуковану гіпермоторику шлунка, що зіставлялось із показниками мишей, які отримували тільки КЕП — перистальтична активність статистично вірогідно знижувалась ($p < 0.05$) на 14.5 % відносно показників інтактних тварин.

Підвищена секреція шлункового соку є одним з провідних механізмів ульцерогенезу, тому вивчення впливу КЕП на зазначений фізіологічний процес є важливим етапом при доклінічному вивченні гастропротекторних властивостей. Проведене дослідження показало, що п'ятиразове введення МКС щурам без змодельованих хворобливих станів у дозі, яка дорівнює ЕД₅₀ як за проти-запальною так і за знеболюючою активністю (1 мг/кг) призводить до зрушень в бік посилення агресивності шлункового соку — зростання рівня вільної кислотності на тлі гіперсекреції (рис. 2, 3).

Як похідні слабких органічних кислот, більшість НПЗЗ у кислому середовищі шлунка перебувають в неіонізованій формі, тому здатні проникати через клітинні мембрани в цитозоль епітеліоцитів та викликати появу ерозій і навіть неглибоких виразок, переважно верхніх відділів шлунка. Водночас слизова оболонка шлунка «пристосовується» до ушкоджуючої дії НПЗЗ — феномен адаптації описаний для засобів із коротким періодом напіввиведення. Він опосередкований ростовими чинниками та проявляється загоєнням поверхневих ерозій при продовженні прийому НПЗЗ. Через

Таблиця 2

**Вплив мелоксикаму та КЕП на моторно-евакуаторну функцію шлунка у мишей
($M \pm m$ (95% ДІ), $n = 28$)**

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	КЕП 0,14 мл/кг	Мелоксикам, 1 мг/кг	Мелоксикам +КЕП
<i>n</i>	7	7	7	7
Загальна довжина кишки, см	57.9 ± 1.84 (95 % ДІ: 54.2–61.5)	60.6 ± 1.32 (95 % ДІ: 58.0–63.2)	61.4 ± 0.57 (95 % ДІ: 60.3–62.3)	58.9 ± 1.18 (95 % ДІ: 56.5–61.2)
Довжина кишки, пройдена контрастом, см	33.1 ± 1.47 (95 % ДІ: 30.2–36.0)	25.8 ± 0.79 (95 % ДІ: 24.2–27.3) *	46.7 ± 0.92 (95 % ДІ: 44.9–48.5) * #	37.5 ± 0.82 (95 % ДІ: 35.8–39.1) * # 0

Примітки:

1. * — $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин;
2. # — $p < 0,05$ відносно показників щурів, які отримували КЕП;
3. 0 — $p < 0,05$ відносно показників щурів, які отримували мелоксикам.

зниження вмісту простагландину E1 відбувається зниження секреції бікарбонатів і слизу та посилення кислотопродукції. Це посилює дисбаланс чинників «захисту» та «агресії», сприяє утворенню виразок і пояснює певний профілактичний ефект потужних антисекреторних і гастропротекторних засобів [2].

Другим чинником, що впливає на розвиток патології верхніх відділів ШКТ, є стан моторики. Встановлено, що на тлі введення МКС у мишей підвищувалась ПА, що може обумовлюватись не тільки гіпермоторикою шлунка, а й бути ознакою ураження кишки. За даними літератури, одним з патогенетичних механізмів ураження кишки є підвищення проникності та запалення слизової оболонки кишки [4].

Виявлена здатність КЕП послаблювати гіперсекрецію шлункового соку та гіпермоторику за умов індукції експериментальної медикаментозної гастропатії та ентеропатії.

Обмеження дослідження: не проведено структурно-морфологічні та дослідження шлунку і тонкої кишки для верифікації НПЗЗ-індукованої гастро- та ентеропатії з огляду на умови досліджень.

Отримані результати дозволяють зробити такі висновки:

1. Введення мелоксикаму призводить до статистично вірогідного збільшення ($p < 0.05$) об'єму шлункової секреції на 31.6 ± 7.3 %, зростання загальної кислотності ($p = 0,002$) на 7.7 [7.7; 16.6] % та статистично вірогідного збільшення ($p < 0.05$) перистальтичної активності на 18.9 % відносно показників інтактних тварин.
2. Введення кріоконсервованого екстракту плаценти призводило до статистично вірогідного ($p = 0.002$) зниження співвідношення вільної та загальної кислотності у 2.3 раза, а перистальтична активність статистично вірогідно знизилась ($p < 0.05$) на 14.5 % відносно показників інтактних тварин.
3. Комбіноване нарізне введення мелоксикаму та кріоконсервованого екстракту плаценти супроводжувалось зниженням співвідношення вільної та загальної кислотності на 43.0 ± 3.0 % та статистично вірогідного ($p < 0.05$) зменшення перистальтичної активності на 12.3 % відносно показників тварин, які отримували тільки мелоксикам.

References

1. Aziz I, Törnblom H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth as a cause for irritable bowel syndrome: guilty or not guilty?. *Current opinion in gastroenterology*. 2017 May 1;33(3): 196–202. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000348>.
2. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical pharmacology*. 2020 Jul 10: 114147. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>.
3. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2018 Feb 1;154(3): 500–514. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.049>.
4. Colucci R, Pellegrini C, Fornai M, Tirota E, Antonioli L, Renzulli C, Ghelardi E, Piccoli E, Gentile D, Benvenuti L, Natale G. Pathophysiology of NSAID-associated intestinal lesions in the rat: luminal bacteria and mucosal inflammation as targets for prevention. *Frontiers in pharmacology*. 2018 Nov 29; 9: 1340. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01340>.
5. Goltsev AN, Yurchenko TN, Blazhko EV. et al. Placenta: cryopreservation, clinical use. Ed. acad. NAS of Ukraine Goltseva A.N. Kharkov, 2013. 268 p. [Russian].
6. Gulida MO, Miroshnichenko EB, Birch NI, Hot EB. The use of placenta extract in the complex treatment of patients with rheumatoid arthritis. In: *Experimental and clinical medicine*. 2014; 1(62): 168–171. [Russian].
7. Guo CG, Leung WK. Potential strategies in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drugs-associated adverse effects in the lower gastrointestinal tract. *Gut and liver*. 2020 Mar 15; 14(2): 179. DOI: <https://doi.org/10.5009/gnl19201>.
8. Hladkykh FV, Chyzh MO. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a modern understanding of the mechanisms of damage to the digestive tract, the shortcomings of pathogenetic drugs and prospects for biological therapy of NSAID-induced esophagogastrocolonopathy. In: *Gastroenterology*. 2020; 4: 253–266. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714> [Ukrainian].
9. Hladkykh FV, Stepanyuk NH. Study of gastric secretion in rats with adjuvant arthritis on the background of the use of ibuprofen and its combination with vinborene. In: *Pharmacology and drug toxicology*. 2016; 3(49): 34–40 [Ukrainian].
10. Kapustyanska AA. The use of the drug «Cryocell-cryoextract of the placenta» in the complex treatment of exacerbation of gouty arthritis with metabolic arthritis. *Current problems of modern medicine*. In: *Bulletin of the Ukrainian Medical and Dental Academy*. 2010; 10.2(30): 54–58. [Ukrainian].
11. Kasciūškevičiūtė S, Gumbrevičius G, Vendzelytė A, Ščiupokas A, Petrikonis K, Kaduševičius E. Impact of the World Health Organization pain treatment guidelines and the European medicines agency safety recommendations on nonsteroidal anti-inflammatory drug use in Lithuania: an observational study. *Medicina*. 2018 May; 54(2): 30. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina54020030>.
12. Laidlaw TM, Cahill KN. Current knowledge and management of hypersensitivity to aspirin and NSAIDs. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017 May 1;5(3): 537–545. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.10.021>.
13. Mersereau WA, Hinchey EJ. Prevention of phenylbutazone ulcer in the rat by glucose: role of a glycoprotein receptor system. In: *American Journal of Physiology*. 1982; 242: 429–432. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1982.242.4.G429>.
14. 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>
15. Rybolovlev YR, Rybolovlev RS. Dosage of substances for mammals by constants of biological activity. In: *Reports of the USSR Academy of Sciences*. 1979; 247(6): 1513–1516 [Russian].
16. Satybaldiev AM, Karateev AE. Which is safer for the gastrointestinal-tract: coxibs or meloxicam? In: *Modern rheumatology*. 2017; 11(1): 72–78 [Russian].
17. Schubert ML. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Current opinion in gastroenterology*. 2017 Nov 1; 33(6): 430–438.
18. Shay H, Komarov S, Fels SS, Meranze D, Gruenshtein M, Siple H. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. In: *Gastroenterology*. 1945; 5: 43–61.
19. Shepitko KV. Application of cryopreserved placenta preparations in the small intestine pathologies in rats for their further use in exigent conditions. In: *Bulletin of problems biology and medicine*. 2019; 4(154): 56–61. DOI: <http://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-56-61>
20. Shevchenko NO, Somova KV, Volina VV, Prokopyuk VYu, Prokopyuk OS. Dynamics of activity and duration of functioning of cryopreserved cryoextract, cells and fragments of the placenta in the body of experimental animals. In: *Morphology*. 2016; 10(2): 93–98. [Ukrainian].

21. Shin SJ, Noh CK, Lim SG, Lee KM, Lee KJ. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Intestinal research*. 2017 Oct; 15(4): 446.
22. Koopman GP, Kennis HM. Two methods to assess the gastro-intestinal transit-time in mice. In: *Arch. exp. Path. And Pharmacol*. 1977; 19(5): 298–300.
23. Stefanov OV. (ed.). *Preclinical studies of drugs: guidelines*. Kyiv: Avicenna; 2001. 527 p. [Ukrainian].
24. Szeto CC, Sugano K, Wang JG, Fujimoto K, Whittle S, Modi GK, Chen CH, Park JB, Tam LS, Vareesangthip K, Tsoi KK. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. *Gut*. 2020 Apr. 1; 69(4): 617–629. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319300>
25. Takagi K, Okabe S, Saziki R. A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing. In: *Jpn. J. Pharmacol*. 1969;19(3): 418–426. DOI: <http://doi.org/10.1254/jjp.19.418>.
26. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. In: *World J. Gastroenterol*. 2012; 14(18): 2147–2160. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i18.2147>.
27. Wallace JL. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. In: *Br. J. Pharmacol*. 2012; 165(1): 67–74. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x>.
28. Watanabe T, Higuchi K, Kobata A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll like receptor 4 dependent. In: *Gut*. 2008; 57: 181–187.

Український науково-практичний журнал

**ПРАЦІ
НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА ім. ШЕВЧЕНКА
Медичні науки**

2021, Том 64, №1

Засновники:

Наукове товариство ім. Шевченка,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України,
Західний науковий центр Національної академії наук України
і Міністерства освіти і науки України,
Свідоцтво про державну реєстрацію: KBN[№] 22605-12505 Р від 22.02.2017 р.
Фахове видання відповідно до наказу МОН України
від 16.07.2018 № 775 категорія «Б» в галузях медичні науки (222)

Зареєстроване в наукометричних базах
Scopus (04.02.2021), CrossRef, Ulrich's, Google Scholar, OUCI,
International Copernicus Index, Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського
як наукове видання, що забезпечує публікування наукових розвідок із природничих наук

Головний редактор видання — *Оксана ЗАЯЧКІВСЬКА*
Виконавчий редактор — *Олена ЗІМБА*
Літературні редактори — *Павло СОДОМОРА* (англ. мова)
Оксана ЛЕВИЦЬКА (укр. мова),
Юлія ХОМИЧ (англ. мова)
Технічна редакція — *Тарас ЗАХАРКІВ*

*Адреса: Наукове товариство ім. Шевченка,
ПРАЦІ НТШ. Медичні науки, Редакторський відділ, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 Україна*

*www.mspsss.org.ua
ntshoffice@gmail.com
ntshamed@gmail.com*

Підписано до друку 20.06.2021 р.
Формат 60×90 ¹/₈. Папір крейд. Гарнітура «Вердана»
Умовн. друк. арк. 32. Наклад 300 прим.

Тираж здійснено у друкарні
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69