

Гепатотропні ефекти трикомпонентної противиразкової терапії та кріоекстракту плаценти: роль статевих чинників у ліпопероксидації

І.В. Кошурба¹, Ф.В. Гладких^{2,3}, М.О. Чиж², І.В. Бєлочкіна², Т.В. Рубльова³

¹Чернівецький обласний перинатальний центр; e-mail: koshurba@gmail.com;

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

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

Метою роботи було встановлення ролі статевих чинників у процесах перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) на тлі хронічного етанолтетрахлорметанового ураження печінки та гепатотропні ефекти трикомпонентної противиразкової терапії і кріоекстракту плаценти. Дослідження проведено на 84 статевозрілих щурах. Хронічне етанолтетрахлорметанове ураження печінки відтворювали введенням розчину CCl_4 у комбінації з розчином етанолу впродовж 45 днів. У гомогенатах печінки визначали вміст реактантів з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-РП) та активність каталази. Вміст статевих гормонів змінювали хірургічною оварі- або тастектомією. Показано, що комбіноване нарізне введення езомерпазолу, кларитроміцину та метронідазолу щурам з модельованим хронічним етанолтетрахлорметановим ураженням печінки викликало пригнічення системи антиоксидантного захисту. На це вказувало статистично вірогідне зниження активності каталази на 38,4% та зниження анти-прооксидантного індексу на 35,1% відносно показників у інтактних щурах. Більш виражену активацію процесів ПОЛ відмічено у самиць на тлі хронічного ураження печінки та введення противиразкових препаратів після оварієктомії, у яких вміст ТБК-РП становив $36,1 \pm 2,79$ мкмоль/кг тканини. Встановлено, що у кастрованих самиць комбіноване застосування противиразкових препаратів та кріоекстракту плаценти на тлі хронічного ураження печінки нівелювало активацію процесів ПОЛ, про це свідчив нижчий вміст ТБК-РП у гомогенатах печінки у 2,7 раза. Ключові слова: кріоекстракт плаценти; етанолтетрахлорметанове ураженням печінки; противиразкові препарати. вміст статевих гормонів.

ВСТУП

Ураження печінки лікарськими засобами займають друге місце після токсичних гепатитів, викликаних етиловим або метиловим спиртами та сурогатами алкоголю [1, 2]. Майже 50 % всіх випадків гострої печінкової недостатності зумовлені медикаментами, а загальна смертність за медикаментозних уражень печінки сягає 5,0–11,9% [3]. До числа найуживаніших лікарських засобів із доведеною гепатотоксичною дією належать протитуберкульозні препарати (піразинамід, ізоніазид), антибактеріальні лікарські засоби (флуклоксацилін, еритроміцин, амокс

сцилін), нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ: німесулід, диклофенак натрію, парацетамол) та цитостатичні препарати (метотрексат, флоксурідин, паклітаксел) [4]. Ймовірність медикаментозного ураження печінки залежить від взаємодії цих засобів у разі одночасного застосування – так зване явище поліпрагмазії. Так, при прийомі шести та більше препаратів частота гепатотропних побічних ефектів сягає 80% [1, 4].

Важливу роль у підвищенні ризику лікопосередкованих уражень печінки посідає наявність супутніх захворювань з хронічним перебігом – ревматоїдного артриту (РА), цукрового діабету, хронічної серцевої недостат-

© І.В. Кошурба, Ф.В. Гладких, М.О. Чиж, І.В. Бєлочкіна, Т.В. Рубльова

ності. Системне застосування НПЗЗ у хворих на РА нерідко супроводжується розвитком виразкової хвороби, проте вона самостійно є хронічним захворюванням із рецидивуючим перебігом та потребує проведення курсового лікування із застосуванням антибактеріальних засобів – амоксициліну та ін. [5]. Існуючі нині схеми лікування виразкової хвороби, орієнтовані на ключові патогенетичні механізми, не враховують індивідуальні адаптаційні та трофологічні особливості пацієнтів. Як потенційний гепатопротекторний засіб з доведеною противиразковою активністю нашу увагу привернув кріоекстракт плаценти (КЕП), який за даними літератури нівелює ульцерогенну дію НПЗЗ, не впливаючи при цьому на їх терапевтичну ефективність [6–8].

Вперше кріоконсервованій препарат плацентарної тканини людини отримано науковцями Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (далі – ІПКіК НАН України), які й розробили та впровадили в практику унікальну методику його тривалого зберігання у низькотемпературному середовищі [8, 9, 11]. Плацента є природним «депо» та продуцентом практично всього спектра біологічно активних речовин, що забезпечують ріст плоду під час внутрішньоутробного розвитку. Вона забезпечує процеси трофіки та білковий синтез, газообмін, гормонovidілення та гормонорегуляцію, регуляцію кров'яного тиску, зсідання крові, антитоксичну функцію та виділення метаболітів, депонування біологічно активних речовин, регуляцію процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [8, 10–12].

Зважаючи, що екзогенно-токсичні ураження печінки стають важливою медико-соціальною проблемою то важливо вивчити механізми гепатотропної активності потенційного гепатопротекторного засобу КЕП. Оскільки наразі в літературі відсутні відомості про статіопосередковану вираженість гепатопротекторної активності досліджуваного кріоекстракту та в світлі відомостей про

гендерний детермінізм гепатотоксичності лікарських засобів стало необхідним вивчення вплив насиченості організму статевими гормонами на окремі ланки гепатотропної дії КЕП.

Метою нашої роботи було охарактеризувати роль статевих чинників у процесах ліпопероксидації на тлі хронічного етанолтетрахлорметанового ураження печінки та гепатотропні ефекти трикомпонентної противиразкової терапії і кріоекстракту плаценти.

МЕТОДИКА

Дослідження проведено на 84 статевозрілих щурах обох статей. Всі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами виконано з урахуванням вимог «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 погоджено Комітетом з біоетики при ІПКіК НАН України (витяг з Протоколу № 2 від 3 січня 2022 р.).

На першому етапі дослідження вивчали вплив КЕП та трикомпонентної противиразкової терапії на інтенсивність процесів ПОЛ у гомогенатах печінки 28 щурів-самців (200–220 г) без зміни гормонального статусу на тлі хронічного тетрахлорметан (CCl_4)-індукованого гепатиту з фоновим етаноліндукованим цирозом печінки.

CCl_4 -індукований гепатит з фоновим етаноліндукованим цирозом печінки відтворювали внутрішньошлунковим введенням 50%-го олійного розчину CCl_4 у дозі 8 мл/кг двічі на тиждень в комбінації з 5%-м розчином етанолу для пиття впродовж 45 днів [12, 14]. Щурів рандомізовано розділили на 4 групи по 7 тварин: I – інтактні щури, II (контроль) – щури з хронічним CCl_4 -індукованим гепатитом з фоновим етаноліндукованим цирозом печінки, III – щури з модельованим ураженням печінки, яким щоденно окремо

впродовж 7 днів внутрішньошлунково вводили езомепразол (50 мг/кг), кларитроміцин (91 мг/кг) та метронідазол (91 мг/кг) [15–17]; IV – щури з модельованим хронічним ураженням печінки, яким щоденно окремо впродовж 7 днів внутрішньошлунково вводили противиразкові засоби за аналогічною схемою та з 3-го по 7-й день застосовували КЕП (0,16 мг/кг, внутрішньом'язово). Тварин виводили з експерименту через 24 год після останнього введення КЕП.

КЕП отримано у Державному підприємстві «Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини НАН, Національної академії медичних наук та МОЗ України» у вигляді ампульованого препарату «кріоцел-кріоекстракт плаценти». Заготовляли, консервували та гіпотермічно його зберігали згідно з методикою, розробленою в ШКіК НАН України [16]. Різниця цільової концентрації речовин, яка залежить від інтенсивності їх надходження та елімінації, зумовлює 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 [17]. Разова доза препарату «кріоцел-кріоекстракт плаценти» для щурів становить: $(1,8 \text{ мл}/70 \text{ кг}) \times 6,35 = 0,16 \text{ мл}/\text{кг}$ або відповідно $0,02 \text{ мл}/100 \text{ г}$. Перед застосуванням КЕП разову дозу ($0,16 \text{ мл}/\text{кг}$) екстемпорально розводили у $0,9\%$ -му розчині NaCl (Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) з розрахунку $0,1 \text{ мл } 0,9\%$ -го розчину NaCl/100 г.

Для отримання гомогенату печінку перфузували холодним ($+4^\circ\text{C}$) ізотонічним $1,15\%$ -м розчином KCl та гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло) у середовищі буферного розчину при співвідношенні 1:10 (маса/об'єм: наважка 250 мг та $2,25 \text{ мл } 1,15\%$ розчину KCl), отримуючи 10% -й гомогенат.

Вміст реактантів з тиобарбітуровою кислотою (ТБК-РП) у гомогенатах печінки визначали спектрофотометрично [18] за зна-

ченнями оптичної щільності, визначеної за світлопоглинанням, враховуючи коефіцієнт молярної екстинції забарвленого у червоний колір комплексу, який дорівнює $1,56 \times 10^5 \text{ моль}^{-1}/\text{см}^{-1}$ та виражали у мікромолях на 1 кг тканини. Активність каталази у гомогенатах печінки визначали спектрофотометрично [19] за світлопоглинанням, порівнюючи досліджувану пробу ($0,1 \text{ мл}$ суспензії гомогенату та $2 \text{ мл } 0,03\% \text{ H}_2\text{O}_2$) з контрольною ($0,1 \text{ мл}$ суспензії гомогенату і $2,0 \text{ мл H}_2\text{O}$). Метод ґрунтується на здатності каталази розкладати H_2O_2 та утворювати стійкий комплекс жовтого кольору з амоній молібдатом ($4\% - 1,0 \text{ мл}$), який додають для зупинки реакції H_2O_2 з каталазою. Активність каталази розраховували за формулою: $\text{AK} = (\text{Ек} - \text{Ед}) \times \text{V} \times \text{t} \times \text{k}$, де АК – активність каталази; Ек – екстинкція контрольної проби ($2,0 \text{ мл H}_2\text{O}$), Ед – екстинкція досліджуваної проби ($2 \text{ мл } 0,03\% \text{ H}_2\text{O}_2$), V – об'єм проби ($0,1 \text{ мл}$), t – час інкубації, k – коефіцієнт молярної екстинкції H_2O_2 ($22,2 \times 10^3 \text{ моль}/\text{л} \times \text{см}^{-1}$). Каталазну активність виражали у мікрокаталах на 1 кг тканини [20]. Анти-прооксидантний індекс (АПІ) розраховували за формулою: $\text{АПІ} = (\text{активність каталази} \times 100) / \text{вміст ТБК-РП}$.

На другому етапі дослідження вивчали гепатопротекторну активність КЕП на тлі введення противиразкових засобів після моделювання хронічного CCl_4 -індукованого гепатиту з фоновим етаноліндукованим цирозом при різному вмісті статевих гормонів на самцях та самицях щурів (56 тварин): хібнооперовані щури обох статей без зміни гормонального статусу (група порівняння) та щури обох статей, яким виконано тестектомію або оваріектомію. КЕП та противиразкові препарати вводили за аналогічними схемами. Модуляцію вмісту статевих гормонів досягали хірургічною оварі- або тестектомією у самиць та самців щурів відповідно згідно з загальноприйнятими методиками [14]. Дослідження проводили через 21 день після гонадектомії [21, 21]. Некастртованим тваринам груп порівняння виконували роз-

тин передньої черевної стінки та наступне ушивання рани (хибнооперовані тварини).

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями «Microsoft Office Excel 2013» (Microsoft Corporation, США). Оцінку характеру розподілу величин у кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W-критерію Шапіро-Уїлка. Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена. Статистичний аналіз з використанням параметричних або непараметричних критеріїв.

Кількісні показники в декількох (≥ 3) групах порівнювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (Analysis of variance – ANOVA) у разі нормального розподілу величин та аналізу Краскела-Уолліса (Kruskal-Wallis test) у разі ненормального розподілу величин. Додатково відмінності між групами визначали попарно при нормальному розподілі незалежних величин за критерієм

t Стьюдента. При ненормальному розподілі принаймні однієї з груп незалежних величин відмінності між ними визначали попарно за непараметричним ранговим U-критерієм Манна-Уїтні. Цифрові результати у разі нормального розподілу наведено у вигляді $M \pm m$, M та 95% ДІ, де 95% ДІ: – 95%-й довірчий інтервал [23].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі дослідження встановлено, що розвиток експериментального хронічного ураження печінки супроводжувався активацією процесів ПОЛ та виснаженням системи АОЗ, на що вказувало вірогідне підвищення втричі вмісту ТБК-РП та зниження активності каталази на 9,4% ($P = 0,1$) відносно показників інтактних щурів (табл. 1).

Вказані зміни призводили до статистично вірогідного зниження АПІ на 77,2% відносно показників інтактних щурів (рис. 1). Ком-

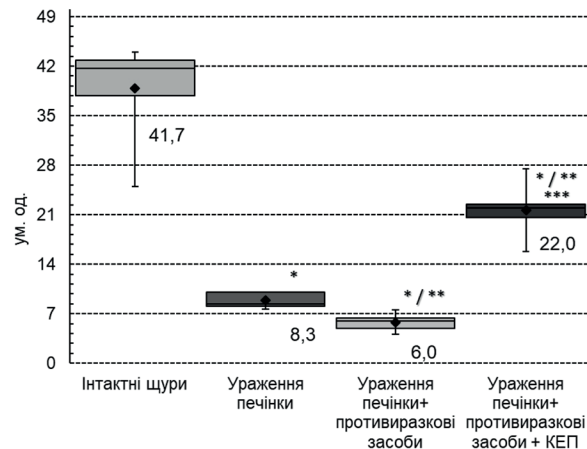
Таблиця 1. Вплив кріоекстракту плаценти та комбінованого застосування противиразкових засобів (езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу) на біохімічні показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в гомогенатах печінки на тлі хронічного етанол та CCl_4 -індукованого ураження печінки у щурів ($M \pm m$; 95% ДІ, $n = 7$)

Показник	Інтактні щури (I група)	Хронічне ураження печінки (II група)	Хронічне ураження печінки та противиразкові засоби (III група)	Хронічне ураження печінки та введення кріоекстракту плаценти і противиразкових засобів (IV група)
Реактанти з тіобарбітуровою кислотою, мкмоль/кг тканини	$6,0 \pm 0,44$ (95% ДІ: 5,1–6,9)	$23,3 \pm 0,75$ (95% ДІ: 21,8–24,7) $P_{1-2} < 0,001$	$24,7 \pm 1,13$ (95% ДІ: 22,5–26,9) $P_{1-3} = 0,001$ $P_{2-3} = 0,3$	$10,1 \pm 0,51$ (95% ДІ: 9,1–11,1) $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$
Каталаза, мкат/кг тканини	$2,3 \pm 0,09$ (95% ДІ: 2,1–2,4)	$2,1 \pm 0,09$ (95% ДІ: 1,9–2,2) $P_{1-2} < 0,11$	$1,4 \pm 0,08$ (95% ДІ: 1,2–1,6) $P_{1-3} = 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$	$2,2 \pm 0,07$ (95% ДІ: 2,0–2,3) $P_{1-4} = 0,19$ $P_{2-4} = 0,14$ $P_{3-4} < 0,001$

Примітки: тут і в табл. 2 індексами $1, 2, 3, 4$ вказано номер групи, між показниками яких проведено порівняння

біноване нарізне введення езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу щурам зі змодельованим хронічним ураженням печінки не викликало статистично значущого підвищення вмісту ТБК-РП у гомогенатах печінки, проте значно пригнічувало систему АОЗ. На це вказувало зниження активності каталази на 38,4% та ще більше зниження АПІ на 35,1% ($P < 0,001$) відносно показників інтактних щурів.

Встановлена направленість змін у системі ПОЛ-АОЗ вказує на здатність семиденного введення трикомпонентної противиразкової терапії викликати зрушення в бік виснаження антиоксидантної системи гепатоцитів на тлі хронічного ураження печінки. Ці зміни вказують на знижені компенсаторні можливості системи АОЗ та розбалансування в системі ПОЛ-АОС на тлі хронічного токсичного ураження печінки.



Вплив кріоекстракту плаценти (КЕП) та комбінованого застосування противиразкових засобів (езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу) на значення антипрооксидантного індексу в гомогенатах печінки на тлі хронічного етанолтетрахлорметанового ураження печінки у щурів. Примітки: Розподіл величин ненормальний. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю, 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 з хронічним етанолтетрахлорметановим ураженням печінки; *** $P < 0,05$ відносно показників щурів хронічним етанолтетрахлорметановим ураженням печінки, яким комбіновано вводили противиразкові засоби

На тлі комбінованого введення досліджуваного кріоекстракту та протокольних противиразкових препаратів відмічалася гармонізація стану ПОЛ-АОЗ. Так, вміст ТБК-РП вірогідно знизився на 62,6% відносно показників щурів, яким вводили тільки противиразкові препарати. Водночас зростала активність каталази в гомогенатах печінки до $2,2 \pm 0,07$ мкат/кг тканини, що практично збігалася з показниками інтактних щурів ($2,3 \pm 0,09$ мкат/кг тканини). Проте варто відзначити, що інтегрований показник оцінки стану ПОЛ-АОЗ – АПІ, хоча й перевищував значення щурів з хронічним ураженням печінки у 2,7 раза ($P < 0,001$), проте залишався в 1,9 раза нижчим ($P < 0,001$), ніж у інтактних щурів та становив 22,0 та 41,7 ум.од. відповідно (див. рисунок). Отримані результати вказують на здатність КЕП нівелювати дисбаланс у системі ПОЛ-АОЗ на тлі ураження печінки та нівелювати гепатотоксичну дію комбінованого застосування противиразкових препаратів.

За результатами досліджень впливу вмісту статевих гормонів на гепатотропні ефекти противиразкових засобів та КЕП встановлено, що найвища активація процесів ПОЛ у хибнооперованих щурів без зміни гормонального статусу відмічалась у самиць на що вказував на 44,8% вищий ($P = 0,01$) вміст ТБК-РП відносно значень у самців (табл. 2). Це свідчить про більшу активацію процесів ПОЛ у гомогенатах печінки у хибнооперованих самиць без зміни гормонального статусу на тлі хронічного ураження печінки та введення противиразкових препаратів, що узгоджується із даними літератури про більшу схильність жінок до розвитку медикаментозного ураження печінки [1, 3]. Водночас відсутність статистично значущих розбіжностей між показниками тварин без зміни гормонального статусу та тварин після гонадектомії на процеси ПОЛ може бути пов'язано з тим, що гонадектомії проводили у статевозрілому віці, коли значною мірою вже сформовані «чоловічий» та «жіночий» типи експресії ензимів, які задіяні у метаболізмі

досліджуваних препаратів[21, 22].

Комбіноване застосування противиразкових препаратів та КЕП на тлі ураження печінки як у самців, так і у самиць супроводжувалося вірогідно нижчим зростанням вмісту ТБК-РП у гомогенатах печінки відповідно у 2,2 та 2,7 раза відносно значень у щурів з хронічним ураженням печінки, яким вводили тільки противиразкові засоби (див. табл. 2). Ці результати свідчать про здатність КЕП нівелювати гепатотоксичну дію вказаних препаратів на тлі хронічного ураження печінки у щурів без змін гормонального рівня як самців, так і самиць.

Найбільша ж активація процесів ПОЛ відмічена у самиць, котрим вводили CCl_4 та противиразкові лікарські засоби після оварієктомії, у яких вміст ТБК-РП становив $36,1 \pm 2,79$ мкмоль/кг тканини (див. табл. 2). Комбіноване застосування препаратів для лікування виразкової хвороби та КЕП на тлі хронічного ураження печінки нівелювало

активацію процесів ПОЛ, на що вказувало вірогідно нижчий вміст ТБК-РП у гомогенатах печінки у 2,7 раза. За здатністю нівелювати ураження печінки та активацію ПОЛ, індуковану противиразковими препаратами, досліджуваний кріоекстракт проявляв ефективність як у самиць без зміни гормонального статусу, так і у кастрованих самиць, що вказує на його здатність модулювати гепатотоксичну дію CCl_4 та трикомпонентної противиразкової терапії у разі різної насиченості організму самиць статевими гормонами.

Оцінка стану ПОЛ у гомогенатах печінки щурів-самців на тлі ураження печінки та введення противиразкових препаратів показала, що найнижчий вміст ТБК-РП відмічено у кастрованих щурів-самців, що свідчить про прооксидантну роль чоловічих статевих гормонів за вказаної модельної патології. Дослідження показало, що у щурів-самців КЕП меншою мірою проявляв здатність модулювати активацію ПОЛ у тканинах печінки на

Таблиця 2. Вплив кріоекстракту плаценти та комбінованого застосування противиразкових засобів (езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу) на вміст ТБК-РП у гомогенатах печінки на тлі хронічного етанол тетрахлорметанового ураження печінки у самців і самиць щурів, мкмоль/кг тканини ($M \pm m$; 95% ДІ, $n = 7$)

Показник	Хронічне ураження печінки та противиразкові засоби (I група, самці)	Хронічне ураження печінки та кріоекстракт плаценти, противиразкові засоби (II група, самці)	Хронічне ураження печінки та противиразкові засоби (III група, самиці)	Хронічне ураження печінки, кріоекстракт плаценти та противиразкові засоби а (IV група, самиці)
Без зміни гормонального статусу	$22,0 \pm 2,20$ (95% ДІ: 17,7–26,3)	$10,1 \pm 1,62$ (95% ДІ: 7,0–13,3) $P_{1-2} < 0,001$	$31,9 \pm 2,60$ (95% ДІ: 26,8–37,0) $P_{1-3} = 0,01$ $P_{2-3} < 0,001$	$11,7 \pm 2,41$ (95% ДІ: 7,0–16,4) $P_{1-4} < 0,01$ $P_{2-4} = 0,60$ $P_{3-4} < 0,001$ $13,3 \pm 2,29$
Гонадектомія	$17,0 \pm 1,72$ (95% ДІ: 13,6–20,4) $P_i = 0,10$	$7,3 \pm 0,84$ (95% ДІ: 5,6–8,9) $P_{1-2} < 0,001$ $P_i = 0,14$	$36,1 \pm 2,79$ (95% ДІ: 30,7–41,6) $P_{1-3} = 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_i = 0,28$	$8,8 \pm 17,8$ (95% ДІ: 8,8–17,8) $P_{1-4} = 0,22$ $P_{2-4} = 0,03$ $P_{3-4} < 0,001$ $P_i = 0,64$

Примітки: P_i – рівень вірогідності відносно щурів без зміни гормонального статусу.

тлі ураження печінки та введення препаратів для лікування виразкової хвороби (див. табл. 2), а найвираженіша його антиоксидантна активність відмічена у щурів-самців після тестектомії – вміст ТБК-РП був нижчим на 57,1% ($P < 0,001$) відносно показників щурів-самців з хронічним ураженням печінки.

ВИСНОВКИ

1. Комбіноване нарізне введення езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу щурам з модельованим хронічним етанолтетрахлорметановим ураженням печінки пригнічувало систему антиоксидантного захисту, на що вказувало статистично вірогідне зниження активності каталази на 38,4% та анти-прооксидантного індексу на 35,1% відносно показників інтактних щурів.

2. На тлі комбінованого введення КЕП та досліджуваних противиразкових засобів у щурів-самців з ураженням печінки вміст ТБК-РП статистично вірогідно знизився на 62,6% відносно значень інтактних щурів, а активність каталази в гомогенатах печінки зросла до $2,2 \pm 0,07$ мкат/кг тканини. Водночас у самиць на тлі хронічного етанолтетрахлорметанового ураження печінки та введення противиразкових препаратів після оваріектомії відмічено вірогідно нижчий вміст ТБК-РП в гомогенатах печінки у 2,7 раза.

3. У щурів-самців КЕП меншою мірою проявляв здатність модулювати активацію ПОЛ у тканинах печінки на тлі хронічного етанолтетрахлорметанового ураження печінки та введення противиразкових препаратів, а найвиразніша його антиоксидантна активність відмічена у щурів-самців після тестектомії – вміст ТБК-РП був нижчим на 57,1%.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

I.V. Koshurba¹, F.V. Hladkykh^{2,3}, M.O. Chyzh², I.V. Belochkina², T.V. Rubleva³

HEPATOTROPIC EFFECTS OF TRIPLE ANTIULCER THERAPY AND PLACENTA CRYOEXTRACT: THE ROLE OF SEX FACTORS IN LIPOPEROXIDATION

¹*'Chernivtsi Regional Perinatal Center', Chernivtsi; e-mail: koshurba@gmail.com*

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

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

The purpose of the work was to reveal the role of sex factors in the processes of lipid peroxidation (LPO) against the background of chronic ethanol-tetrachloromethane-induced liver damage and the hepatotropic effects of triple antiulcer therapy and cryopreserved placenta extract (CEP). Chronic ethanol-tetrachloromethane-induced liver damage was induced by the introduction of a CCl_4 solution in combination with an ethanol solution for 45 days. The content of reactants with thiobarbituric acid (TBA-active products) and catalase activity were measured in liver homogenates. Modulation of the content of sex hormones was achieved by surgical ovariectomy or testectomy. The study showed that the combined intravenous administration of esomeprazole, clarithromycin and metronidazole to rats with chronic ethanol-tetrachloromethane-induced liver damage caused an inhibition of the antioxidant defense system, this was indicated by a statistically significant decrease in catalase activity by 38.4% and a decrease in the antioxidant-prooxidant index by 35.1%, compared with the parameters of intact rats. The most significant activation of LPO processes was noted in females against the background of chronic ethanol-tetrachloromethane-induced liver damage and the administration of anti-ulcer drugs after ovariectomy. In this case, the content of TBA-active products was 36.1 ± 2.79 $\mu\text{mol/kg}$ of tissue. It was established that in castrated females, the combined use of anti-ulcer drugs and CEP against the background of chronic ethanol-tetrachloromethane-induced liver damage leveled the activation of LPO processes, this was indicated by a statistically significant ($P < 0.001$) 2.7 times lower content of TBA-active products in liver homogenates.

Key words: placenta cryoextract; ethanol-tetrachloromethane liver damage; anti-ulcer drugs; sex hormone content.

REFERENCES

1. Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ. Drug induced liver injury: an update. Arch Toxicol. 2020;94(10):3381-407.
2. Hamilton LA, Collins-Yoder A, Collins RE. Drug-induced liver injury. Adv Critic Care. 2016;27(4):430-40.
3. Burnevich EZ, Krasnova MS. Hepatic encephalopathy

- in cirrhosis of the liver. *Hepatol Forum*. 2008;2:19–24.
4. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. *Eur J Int Med*. 2016;28:9-16.
 5. Bereda G. Peptic Ulcer disease: definition, pathophysiology, and treatment. *J Biomed Biol Sci*. 2022;1(2):1-10.
 6. Hladkykh FV. Experimental study of the antiulcer effect of cryopreserved placenta extract on a model of acetylsalicylic acid-induced ulcerogenesis. *Current Issu Pharm Med Sci*. 2022;35(2):1-6.
 7. Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO. Evaluation of antiulcerogenic effect of cryoconserved placenta extract on the model of ethanol-predisonolic lesions of the gastric mucosa. *Med Sci Ukr*. 2022;18(2):3-9. [Ukrainian].
 8. Hladkykh FV, Chyzh MO, Manchenko AO, Belochkina IV, Mikhailova IP. Effect of cryopreserved placenta extract on some biochemical indices of therapeutic efficiency and toxicity of diclofenac sodium in adjuvant-induced experimental arthritis. *Pharm Pharmacol*. 2021;9(4):278-93.
 9. Pogozhykh O, Prokopyuk V, Figueiredo C, Pogozhykh D. Placenta and placental derivatives in regenerative therapies: experimental studies, history, and prospects. *Stem Cells Int*. 2018;2018:1-14.
 10. Prokopyuk VYu, Prokopyuk OS, Musatova IB, Sorokina IV, Loginova OO, Somova KV. Correction of involutive changes in the reproductive system of late ontogenesis female rat by implantation of cryopreserved fragments of the placenta. *Fiziol Zh*. 2018; 64(4):74-81.
 11. Hladkykh FV. The effect of meloxicam and cryopreserved placenta extract on initial inflammatory response – an experimental study. *Ceska Slovenska Farm*. 2021;70(5): 179-85.
 12. Mykytenko AO, Akimov OY, Neporada KS. Influence of lipopolysaccharide on the development of oxidative-nitrosative stress in the liver of rats under conditions of chronic alcohol intoxication. *Fiziol Zh*. 2022;68(2):29-35.
 13. Rykalo NA. Experimental model of chronic tetrachloromethane hepatitis and liver cirrhosis in immature rats. *Actual problems of modern medicine. Bull Ukr Med Stomatol Acad*. 2009;9(2):116-8. [Ukrainian].
 14. Stefanov OV. Preclinical studies of drugs: guidelines. Kyiv: Avicenna; 2001. [Ukrainian].
 15. Podhirny VV. Hepatotoxic manifestations of lansoprazole, metronidazole and clarithromycin in the experiment. *Med Chem*. 2007;9(2):74-7. [Ukrainian].
 16. Hladkykh FV. Gastrocytoprotective properties of cryopreserved placenta extract in combined action of low temperatures and inhibition of cyclooxygenase. *Acta Facult Med Naissensis*. 2022;39(1):48-56.
 17. Vogel HG (ed.). *Drug discovery and evaluation: Pharmacol Assays Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg*. 2008.
 18. Aguilar Diaz De Leon J, Borges CR. Evaluation of oxidative stress in biological samples using the thiobarbituric acid reactive substances assay. *J Vis Exp*. 2020;(159):1-10.
 19. Vlasits J, Jakopitsch C, Bernroitner M, Zamocky M, Furtmüller PG, Obinger C. Mechanisms of catalase activity of heme peroxidases. *Arch Biochem Biophys*. 2010;500(1):74-81.
 20. Zunic L, Skrbo A, Causevic A, Prnjavorac B, Sabanovic Z, Pandza H, Masic I. Role of laboratory diagnostic medical biochemistry services - analysis of requirements for the laboratory test in the laboratory of primary health care center. *Med Arch*. 2011;65(4):202-6.
 21. Aloisi AM, Ceccarelli I, Fiorenzani P. Gonadectomy affects hormonal and behavioral responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats. *Ann New York Acad Sci*. 2003;1007:232-7.
 22. Joshi SA, Shaikh S, Ranpura S, Khole VV. Postnatal development and testosterone dependence of a rat epididymal protein identified by neonatal tolerization. *Reproduction*. 2003;125(4):3495-507.
 23. Zar J.H. *Biostatistical analysis (5 ed.)*. Prentice-Hall, Englewood. 2014.

*Матеріал надійшов
до редакції 28.07.2022*