

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.9](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.9)М. О. Чиж¹, І. В. Кошурба^{1,2}, М. М. Марченко³, Ф. В. Гладких^{1,4}, І. В. Белочкіна¹¹Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України
Харків, Україна²Комунальне некомерційне підприємство «Чернівецький обласний перинатальний центр»
Чернівці, Україна³Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича
Чернівці, Україна⁴Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії
медичних наук України»
Харків, УкраїнаM. O. Chyzh¹, I. V. Koshurba^{1,2}, M. M. Marchenko³, F. V. Hladkykh^{1,4}, I. V. Belochkina¹¹Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine
Kharkiv, Ukraine²Municipal non-commercial enterprise «Chernivetsk Regional Perinatal Center»
Chernivtsi, Ukraine³Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University
Chernivtsi, Ukraine⁴State institution «Institute of Medical Radiology and Oncology named after C.P. Grigoriev of the National
Academy of Medical Sciences of Ukraine»
Kharkiv, Ukraine

ГЕНДЕРНИЙ ДЕТЕРМІНІЗМ ВПЛИВУ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ НА ГЕПАТОТРОПНІ ЕФЕКТИ ЕЗОМЕПРАЗОЛУ, КЛАРИТРОМІЦИНУ ТА МЕТРОНІДАЗОЛУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ УРАЖЕННІ ПЕЧІНКИ

Gender determinism of the effect of placenta cryoextract
on the hepatotropic effects of esomeprazole,
clarithromycin and metronidazole in chronic liver damage

Реферат

Сучасні схеми ерадикації інфекції *Helicobacter pylori* містять препарати вісмуту, інгібітори протонної помпи та комбінацію 2–3 антибактеріальних препаратів. Безконтрольне використання антибактеріальних засобів у складі ерадикаційних схем, збільшує ризик розвитку їх небажаних лікарських реакцій, зокрема – гепатотоксичності. У якості засобу з потенційно гепатозахисною активністю нашу увагу привернув кріоекстракт плаценти.

Мета роботи. Охарактеризувати гендерні аспекти гепатотропної дії кріоекстракту плаценти при тетрахлорметановому гепатиті з фоновим етанол-індукованим цирозом та ураженні печінки противиражковими засобами.

Матеріали та методи. Дослідження проведені на 112 самцях та самицях щурів.

Abstract

Current regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* infection include bismuth drugs, proton pump inhibitors, and a combination of 2–3 antibacterial drugs. Uncontrolled use of antibacterial agents as part of eradication schemes increases the risk of developing their unwanted drug reactions, in particular, hepatotoxicity. As a means with potentially hepatoprotective activity, our attention was drawn to placental cryoextract.

Purpose of the study. To characterize the gender aspects of the hepatotropic action of placenta cryoextract in tetrachloromethane hepatitis with background ethanol-induced cirrhosis and liver damage by antiulcer agents.

Materials and methods. Research was conducted on 112 male and female rats. Tetrachloromethane hepatitis with background ethanol-induced liver

Тетрахлорметановий гепатит з фоновим етанол-індукованим цирозом печінки відтворювали шляхом введення олійного розчину CCl_4 в комбінації з 5,0% розчином етанолу впродовж 45 днів. Модуляцію вмісту статевих гормонів досягали хірургічною овари- або тестектомією.

Результати та обговорення. Введення езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу при хронічному ураженні печінки у тварин без зміни гормонального статусу призвело до статистично вірогідно ($p = 0,01$) більшого на 27,6% підвищення рівня білірубину у гомогенатах тканин печінки у щурів-самиць ($78,7 \pm 4,5$ ммоль/л) ніж у самців. Найбільше зниження вмісту білірубину (41,7%, $p < 0,001$) при застосуванні кріоекстракту плаценти відзначене у кастрованих щурів-самиць зі змодельованим тетрахлорметановим гепатитом з фоновим етанол-індукованим цирозом печінки, яким вводили противиразкові засоби.

Висновки. Введення кріоекстракту плаценти чинить виразну гепатозахисну дію у тварин обох статей. У щурів-самців без зміни гормонального статусу зі змодельованим ураженням печінки та введенням противиразкових препаратів терапія кріоекстрактом плаценти була ефективнішою ніж у щурів-самиць, на що вказувало більше у 1,6 рази зниження вмісту білірубину у гомогенатах печінки щурів-самців (43,1%, $p < 0,001$) ніж у самиць (27,4%, $p < 0,01$).

Ключові слова: кріоекстракт плаценти, гепатит, білірубін, гомогенати печінки.

cirrhosis was reproduced by injecting an oil solution of CCl_4 in combination with a 5,0% ethanol solution for 45 days. Modulation of the content of sex hormones was achieved by surgical ovariectomy or testectomy.

Results and discussion. Administration of esomeprazole, clarithromycin, and metronidazole in chronic liver damage in animals without changes in hormonal status led to a statistically significant ($p = 0,01$) 27,6% increase in the level of bilirubin in homogenates of liver tissues in female rats ($78,7 \pm 4,5$ mmol/l) than in males. The greatest decrease in the content of bilirubin (41,7%, $p < 0,001$) with the use of cryoextract of the placenta was noted in castrated female rats with simulated tetrachlormethone hepatitis with background ethanol-induced cirrhosis of the liver, which were injected with antiulcer agents.

Conclusions. Administration of cryoextract of the placenta has a pronounced hepatoprotective effect in animals of both sexes. In male rats with no change in hormonal status with simulated liver injury and the administration of antiulcer drugs, placenta cryoextract therapy was more effective than in female rats, as indicated by a more than 1,6-fold decrease in the content of bilirubin in the liver homogenates of male rats (43,1%, $p < 0,001$) than in females (27,4%, $p < 0,01$).

Keywords: placenta cryoextract, hepatitis, bilirubin, liver homogenates

ВСТУП

Виразкова хвороба (ВХ) належить до найпоширеніших захворювань шлунково-кишкового тракту у всьому світі на яке страждають 7–10% дорослого населення. *Helicobacter pylori* – грамнегативна бактерія, яка за рахунок своєї уреазної активності (теорія «аміачно-лужного пошкодження» проф. Авраменка А.О.) здатна нейтралізувати хлористоводневу кислоту та контамінувати у слизову оболонку шлунка [1, 2].

На сьогоднішній день ерадикація інфекції *Helicobacter pylori* є основним патогенетичним лікуванням ВХ та хронічного артрофічного гастриту [5]. Міжнародно визнані підходи до діагностики та засади фармакотерапії ВХ оновлюються кожні 5 років, що знаходить своє відображення у положеннях Маастрихтського консенсусу (Маастрихт-I (1996 р.), Маастрихт-II (2000 р.) Маастрихт-III (2005 р.), Маастрихт-IV (2016 р.), Маастрихт-V (2022 р.)). Сучасні схеми антихелікобактерної терапії містять препарати вісмуту, інгібітори протонної помпи (ІПП) та комбінацію 2–3 антибактеріальних препаратів з переліку: амоксицилін, кларитроміцин, метронідазол, тетрациклін, левофлоксацин, рифабутин

або фуразолідон [3, 4, 5]. Така варіативність схем лікування хелікобактеріозу обґрунтована прогресуючою антибіотикорезистентністю *Helicobacter pylori*, особливо до кларитроміцину та метронідазолу [4, 5].

Окрім зростаючої антибіотикорезистентності *Helicobacter pylori*, безконтрольне застосування антибактеріальних засобів, особливо у високих дозах у складі ерадикаційних схем, збільшує ризик розвитку їх дозозалежних та/або дозонезалежних небажаних лікарських реакцій, а також власних взаємодій. Одним з найпоширеніших побічних ефектів антихелікобактерних антибактеріальних засобів є гепатотоксичність [3, 5].

Так, добре відомо, що кларитроміцин є сильним інгібітором цитохрому СYP3A4 та може викликати холестатичний гепатит [6]. Не менш гепатотоксичним є й метронідазол – протипротозойний та протимікробний препарат, який було найпершим запропоновано у якості антихелікобактерного засобу ще у 1989 р. В основі механізму гепатотоксичності метронідазолу є інгібування СYP 2C9 фази I метаболізму [7]. Зважаючи на участь системи цитохрому у розвитку гепатотропних ефектів антихелікобактерних антибактеріальних засобів та літературні відомості

щодо статевого диморфізму активності системи цитохрому особливу увагу привертає вивчення ефективності сучасних гепатопротекторів крізь призму гендерного детермінізму [7].

У якості засобу з потенційно гепатозахисною активністю, який володіє доведеною гастропротекторною дією нашу увагу привернув кріоконсервованій екстракт плаценти (КЕП) [8, 9, 10, 11]. КЕП отримано науковцями Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (далі – ІПКіК НАН України). Як відомо, плацента є природним «депо» та продуцентом широкого спектру біологічно активних речовин, які забезпечують розвиток плоду [12, 13, 14].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Охарактеризувати гендерні аспекти гепатотропної дії кріоекстракту плаценти при тетрахлорметановому (CCl_4) гепатиті з фоновим етанол-індукованим цирозом печінки та ураженні печінки противиразковими засобами за рівнем білірубину.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Рандомізація тварин. Гепатотропні ефекти КЕП та трикомпонентної противиразкової терапії вивчали за різного вмісту статевих гормонів на 112 самцях та самицях щурів масою 200–220 г, розбитих на 4 групи по 28 тварин кожна:

група I – інтактні щури;

група II (контроль) – щури з модельною патологією (хронічним CCl_4 -індукований гепатит з фоновим етанол-індукованим цирозом печінки);

група III – щури зі змодельованим CCl_4 -індукованим гепатитом з фоновим етанол-індукованим цирозом печінки, яким щоденно нарізно впродовж 7 днів внутрішньошлунково (в/ш) вводили езомепразол (50 мг/кг), кларитроміцин (91 мг/кг) та метронідазол (91 мг/кг) (далі – Е/К/М) [15, 16];

група IV – щури зі змодельованим CCl_4 -індукованим гепатитом з фоновим етанол-індукованим цирозом печінки, яким щоденно нарізно впродовж 7 днів в/ш вводили Е/К/М за аналогічною схемою та з 3 по 7 день введення противиразкових засобів (5 введенень) вводили КЕП (0,16 мг/кг, внутрішньом'язово (в/м)).

Тварин виводили з експерименту через 24 год після останнього введення КЕП.

Кожна група мала 4 підгрупи по 7 тварин кожна.

підгрупа а) – хібнооперовані щури обох статей, яким проводили замісну гормонотерапію (надлишкову);

підгрупа б) – хібнооперовані щури обох статей без зміни гормонального статусу (група порівняння);

підгрупа в) – щури обох статей, яким виконано тестектомія або оваріектомія;

підгрупа г) – щури обох статей, яким після гонадектомії проведено замісну гормонотерапію.

Моделювання експериментальної патології. Хронічний CCl_4 -індукований гепатит з фоновим етанол-індукованим цирозом печінки (далі – ЕТХМ) відтворювали шляхом в/ш введення 50,0% олійного розчину CCl_4 у дозі 8 мл/кг маси тіла тварини двічі на тиждень в комбінації з 5,0% розчином етанолу для пиття впродовж 45 днів [17].

Модуляцію вмісту статевих гормонів досягали хірургічною оварі- або тестектомією у самиць та самців щурів відповідно загальноприйнятих методик [15, 18]. Дослідження проводились через 21 день після гонадектомії [15, 19]. Некастрованим тваринам груп порівняння виконували розтин передньої черевної стінки та ушивання рани (хібнооперовані тварини). Замісну та надлишкову гормонотерапію проводили впродовж 14 днів у самців – підшкірним (п/ш) введенням тестостерону пропіонату в дозі 1 мг/кг 1 р/д, а у самиць – в/ш введенням естрадіолу гемігідрату в дозі 150 мг/кг [20, 21].

КЕП отримано у ДП «Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини НАН України, Національної академії медичних наук та МОЗ України» у вигляді ампульованого препарату «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти».

Біохімічні методики дослідження. Для отримання гомогенату печінку перфузували холодним (+ 4°C) ізотонічним розчином KCl 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 KCl), отримуючи 10,0% гомогенат.

Вміст загального білірубину визначали спектрофотометрично за реакцією діазофенілсульфонової кислоти з білірубіном. При внесенні кофейнового реактиву непрямий білірубін переходить в розчинний стан та з сумішшю діазореактивів дає рожево-фіолетове забарвлення. За інтенсивністю забарвлення визначали концентрацію загального білірубину. Інтенсивність забарвлення визначали за світлопоглинанням при довжині хвилі $\lambda = 500\text{--}560$ нм [22, 23].

Біоетичні аспекти дослідження. Всі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами виконано з урахуванням вимог Good Laboratory Practice, відображених в настанові «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», затвердженої Законом України наказом МОЗ України № 95 від 16 лютого 2009 р. і з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. про захист

тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу МОЗ України від 14 грудня 2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комітетом з біоетики при ІПКіК НАН України (витяг з Протоколу № 2 від 3 січня 2022 р. витяг з Протоколу № 5 від 22 листопада 2022 р.).

Статистична обробка одержаних результатів. Оцінку характеру розподілу величин в кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W-критерію Шапіро-Вілка (Shapiro-Wilk test). Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена (Levene's test). 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-Уїтні (Mann-Whitney). Отримані значення порівнювали з критичними при рівні вірогідності вище 95,0% ($p < 0,05$), вище 99,0% ($p < 0,01$), вище 99,5% ($p < 0,005$) та вище 99,9% ($p < 0,001$) та робили висновок про ймовірність похибки [24].

Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді « $M \pm m$ » ($M \pm SE$), де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного або M (95% ДІ: 5% – 95%), де 95% ДІ: – 95% довірчий інтервал. При ненормальному розподілі отриманих величин дані представлено у вигляді $Me [LQ; UQ]$, де Me – медіана, $[LQ; UQ]$ – верхня межа нижнього квантиля (lower quartile – LQ) та нижня межа верхнього квантиля (upper quartile – UQ) [24].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано в рамках відомчої науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців» (термін виконання: 2022–2026 рр, керівник – в.о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України, к. мед. н., старший дослідник Чиж М.О.).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження показало, що у тварин без зміни гормонального статусу на тлі розвитку ЕТХМ та введення Е/К/М відмічався статистично вірогідно ($p = 0,01$) вищий на 27,6% рівень білірубину

у гомогенатах тканин печінки щурів-самиць ніж у самців та становив $78,7 \pm 4,5$ ммоль/л (табл. 1). Ці дані вказують на виразнішу функціональну недостатність печінки у самиць порівняно з самцями при розвитку ЕТХМ, що узгоджується з даними літератури щодо гендерних розбіжностей у клінічних проявах гепатиту та цирозу печінки у хворих [25, 26, 27].

На тлі введення естрадіолу гемігідрату в дозі 150 мг/кг (група «надлишкової» гормонотерапії) самицям з ЕТХМ та введення Е/К/М встановлено статистично вірогідне ($p = 0,01$) зниження рівня білірубину у гомогенатах печінки на 18,7% відносно показників щурів-самиць без зміни гормонального статусу та становив відповідно $64,0 \pm 2,4$ ммоль/л (табл. 1). Встановлені гепатопротективні властивості жіночих статевих гормонів можуть бути пов'язані із їх здатністю стимулювати регенерацію печінки [28, 29]. Добре відомо, що печінка володіє унікальною здатністю до регенерації, яка полягає у відновленні архітектури та маси органу за відносно коротким проміжком часу, навіть коли велика частина органу зруйнована [30]. Під регенерацією розуміють комплекс жорстко регульованих фізіологічних процесів правильної проліферації гепатоцитів, непаренхіматозних клітин і відновлення порушених функцій органу після його пошкодження [31, 32, 33]. Фаза проліферації сприяє переходу клітин з G1 фази у S фазу, що забезпечується роботою основних та допоміжних мітогенів, до числа яких належать естрогени, які здатні стимулювати регенерацію печінки через взаємодію з естрогеновими рецепторами [34, 35, 36].

Варто відзначити, що «надлишкова гормонотерапія» тестостерону пропіонатом у самців призвела до протилежних змін з боку функціональної активності печінки при ЕТХМ та введенні Е/К/М – рівень білірубину в гомогенатах печінки зріс на 9,6% ($p = 0,09$).

Загальна оцінка впливу рівня гормональної забезпеченості у щурів-самців на гепатотоксичність противиразової терапії на тлі ЕТХМ показала, що найвищий рівень білірубину в гомогенатах печінки відмічено у кастрованих щурів-самців – $51,6 \pm 4,9$ (95% ДІ: 41,9–61,2) ммоль/л, а найвищий рівень білірубину, і, відповідно, найбільші розлади у функціональній спроможності – у щурів-самців, яким проводили надлишкову гормонотерапію тестостерону пропіонатом (табл. 1).

Оцінка впливу естрогенної забезпеченості у щурів-самиць показала, що найвиразніші ознаки гепатотоксичної дії Е/К/М на тлі ЕТХМ відмічені у кастрованих щурів-самиць – рівень білірубину в гомогенатах печінки становив $86,3 \pm 4,3$ (95% ДІ: 77,0–95,5) ммоль/л, що узгоджувалось з вказаними вище даними про гепатозахисну дію жіночих статевих гормонів.

Таблиця 1

Вплив КЕП та Е/К/М на вміст білірубіну в гомогенатах печінки на тлі хронічного етанол-тетрагормонового ураження печінки у самців і самиць щурів, ммоль/л ($M \pm m$ (95% ДІ) або $[LQ; UQ]$, $n=112$)

Досліджувані показник, одиниці вимір.	Самиці				Самиці			
	I група		II група		III група		IV група	
	ЕТХМ + Е/К/М		ЕТХМ + КЕП + Е/К/М		ЕТХМ + Е/К/М		ЕТХМ + КЕП + Е/К/М	
n	7		7		7		7	
Без зміни гормонального статусу	61,7 ± 2,71 (95% ДІ: 56,4-67,0)		35,1 ± 5,10 (95% ДІ: 25,2-45,1)		78,7 ± 4,51 (95% ДІ: 69,9-57,6)		57,1 ± 3,13 (95% ДІ: 51,0-63,3)	
			$P_{1-2} < 0,001$		$P_{1-3} = 0,01$ $P_{2-3} < 0,001$		$P_{1-4} = 0,29$ $P_{2-4} < 0,01$ $P_{3-4} < 0,01$	
Гормонотерапія	67,6 ± 1,76 (95% ДІ: 64,2-71,0)		41,6 ± 4,72 (95% ДІ: 32,3-50,8)		64,0 ± 2,38 (95% ДІ: 59,3-68,7)		60,1 ± 3,17 (95% ДІ: 53,9-66,3)	
	$P_{a-c} = 0,09$		$P_{a-c} = 0,37$ $P_{1-2} < 0,001$		$P_{a-c} = 0,01$		$P_{a-c} = 0,51$ $P_{1-4} = 0,06$ $P_{2-4} < 0,01$ $P_{3-4} = 0,35$	
Гонадектомія з замісною гормонотерапією	60,0 [55,0; 67,5]		30,0 [27,0; 38,5]		82,0 [80,0; 74,5]		55,0 [50,5; 60,0]	
	$P_{a-b} = 0,72$ $P_{b-c} = 0,13$		$P_{a-b} = 0,72$ $P_{b-c} = 0,18$ $P_{1-2} < 0,01$		$P_{a-b} = 0,33$ $P_{b-c} < 0,001$		$P_{a-b} = 0,49$ $P_{b-c} = 0,22$ $P_{1-4} = 0,15$ $P_{2-4} < 0,01$ $P_{3-4} < 0,001$	
Гонадектомія	51,6 ± 4,92 (95% ДІ: 41,9-61,2)		31,1 ± 3,59 (95% ДІ: 24,1-38,2)		86,3 ± 4,27 (95% ДІ: 77,0-95,5)		50,3 ± 6,41 (95% ДІ: 37,7-62,9)	
	$P_{a-r} = 0,10$ $P_{b-r} < 0,01$ $P_{b-r} = 0,23$		$P_{a-r} = 0,53$ $P_{b-r} = 0,10$ $P_{b-r} = 0,78$ $P_{1-2} < 0,01$		$P_{a-r} = 0,14$ $P_{b-r} < 0,01$ $P_{b-r} = 0,30$		$P_{a-r} = 0,36$ $P_{b-r} = 0,19$ $P_{b-r} < 0,001$ $P_{b-r} = 0,69$ $P_{b-r} < 0,001$	

Примітки: Індексами 1, 2, 3, 4 вказано номер групи залежно від досліджуваних препаратів, між показниками яких проведено порівняння; Індексами а, б, в, г вказано номер групи залежно від гормонального статусу, між показниками яких проведено порівняння; P_{2-1} – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.

Дослідження впливу введення КЕП на гепатотоксичність Е/К/М на тлі ЕТХМ показало, що досліджуваний кріоекстракт чинить виразну гепатозахисну дію у тварин обох статей, що проявлялось зниженням рівня білірубину у тканинах печінки. Показано, що найбільше зниження вмісту білірубину відзначено у кастрованих щурів-самиць з ЕТХМ, яким вводили КЕП – рівень білірубину статистично вірогідно ($p < 0,001$) знизився на 41,7% та становив $50,3 \pm 6,4$ (95% ДІ: 37,7–62,9) ммоль/л (табл. 1).

У щурів-самців без зміни гормонального статусу з ЕТХМ та супутнім введенням Е/К/М застосування КЕП призвело до статистично вірогідного ($p < 0,001$) зниження вмісту білірубину у гомогенатах печінки на 43,1% відносно тварин, яким КЕП не вводили, та становив відповідно $35,1 \pm 5,1$ ммоль/л. Варто зазначити, що у щурів-самців без зміни гормонального статусу зі змодельованим ураженням печінки та введенням противиражкових препаратів терапія КЕП була ефективнішою ніж у щурів-самиць, на що вказувало більше у 1,6 рази зниження вмісту білірубину у гомогенатах печінки щурів-самців, відповідно на 43,1% та 27,4% відносно показників щурів, яким КЕП не вводили (табл. 1).

ВИСНОВКИ

1. Введення езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу при хронічному ураженні печінки у тварин без зміни гормонального статусу призвело до статистично вірогідно ($p = 0,01$) більшого на 27,6% підвищення рівня білірубину у гомогенатах тканин печінки у щурів-самиць ($78,7 \pm 4,5$ ммоль/л) ніж у самців.

2. Введення кріоекстракту плаценти чинить виразну гепатозахисну дію у тварин обох статей. У щурів-самців без зміни гормонального статусу зі змодельованим ураженням печінки та введенням противиражкових препаратів терапія кріоекстрактом плаценти була ефективнішою ніж у щурів-самиць, на що вказувало більше у 1,6 рази зниження вмісту білірубину у гомогенатах печінки щурів-самців (43,1%, $p < 0,001$) ніж у самиць (27,4%, $p < 0,01$).

3. Найбільше зниження вмісту білірубину (41,7%, $p < 0,001$) при застосуванні кріоекстракту плаценти відзначено у кастрованих щурів-самиць зі змодельованим тетрахлорметоновим гепатитом з фоновим етанол-індукованим цирозом печінки, яким вводили езомепразол, кларитроміцин та метронідазол.

REFERENCES

1. Bereda G. Peptic Ulcer Disease: Definition, Pathophysiology, and Treatment. *Journal of Biomedical and Biological Sciences*. 2022; 1 (2): 1–10.

2. Avramenko AA, Gozhenko AI, Goydyk VS. Peptic ulcer disease (essays on clinical pathophysiology). Odessa: ART-V; 2008. 304 p.

3. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou J, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* [Internet]. 2022; 71 (9): 1724–1762. Available from: doi:10.1136/gutjnl-2022-327745.

4. Aumpan N, Mahachai V, Vilaichone RK. Management of *Helicobacter pylori* infection. *An Open Access Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2022; 7 (1): 3–15. DOI: <https://doi.org/10.1002/jgh3.12843>.

5. Korwin JD. *Helicobacter pylori*: When to look for an infection and treat it in adults? *Revue de Medecine Interne*. 2021; 42 (7): 482–491. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.11.012>.

6. Brown BA, Wallace RJ, Griffith DE. Clarithromycin-induced hepatotoxicity. *Clinical Infectious Diseases*. 1995; 20: 1073–4.

7. Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. *Clinical Liver Disease*. 2017; 21: 1–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.001>.

8. Pan SY, Chan MKS, Wong MBF, Klokol D, Chernykh V. Placental therapy: An insight to their

biological and therapeutic properties. *Journal of Medicine and Therapeutics*. 2017;1 (3): 1–6. DOI: <http://doi.org/10.15761/JMT.1000118>.

9. Hladkykh FV. Experimental study of the antiulcer effect of cryopreserved placenta extract on a model of acetylsalicylic acid-induced ulcerogenesis. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2021; 35 (2): 89–94. DOI: <https://doi.org/10.2478/cipms-2022-0017>.

10. Hladkykh FV. Gastrocytoprotective properties of cryopreserved placenta extract in combined action of low temperatures and inhibition of cyclooxygenase. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2022; 39 (1): 48–56. DOI: <https://doi.org/10.5937/afmna39-33036>.

11. Hladkykh FV. Anti-inflammatory properties of diclofenac sodium on the background of combined use with cryopreserved placenta extract in the experiment. *Problems of cryobiology and cryomedicine*. 2021; 31 (4): 364–7. DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo31.04.364>.

12. Koshurba IV, Chyzh MO, Hladkykh FV, Belochkina IV. Influence of placenta cryoextract on the liver metabolic and functional state in Case of D-galactosamine hepatitis. *The Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2022; 6 (2): 64–67. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2022.6.2.264774>.

13. Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO, Belochkina IV, Rubleva TV. Hepatotropic effects of triple antiulcer therapy and placenta cryoextract:

the role of sex factors in lipoperoxidation. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2022; 68 (5): 25–32. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz68.05.025>.

14. Koshurba IV. Study of the effect of cryopreserved placenta extract on the processes of cytolysis and lipid peroxidation in CCl₄-induced liver damage. *Modern Medical Technology*. 2022; 3 (54): 46–54. DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(54\).2022.9](https://doi.org/10.34287/MMT.3(54).2022.9).

15. Vogel HG, ed. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2008; 2071 p.

16. Podhirny VV. Hepatotoxic manifestations of lansoprazole, metronidazole and clarithromycin in the experiment. *Med Chem*. 2007; 9 (2): 74–7.

17. Rykalo NA. Experimental model of chronic tetrachloromethane hepatitis and liver cirrhosis in immature rats. Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2009; 9 (2): 116–8.

18. Aloisi AM, Ceccarelli I, Fiorenzani P. Gonadectomy affects hormonal and behavioral responses to repetitive nociceptive stimulation in male rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003; 1007: 232–7. DOI: <https://doi.org/10.1196/annals.1286.022>.

19. 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. DOI: <https://doi.org/10.1530/rep.0.1250495>.

20. Ali BH, Ben Ismail TH, Basir AA. Sex difference in the susceptibility of rats to gentamicin nephrotoxicity: influence of gonadectomy and hormonal replacement therapy. *Indian Journal of Pharmacology*. 2001; 33: 369–373.

21. Yuzurihara M, Ikarashi Y, Noguchi M, Kase Y. Involvement of calcitonin gene-related peptide in elevation of skin temperature in castrated male rats. *Urology*. 2003; 62 (5): 947–51. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(03\)00587-9](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(03)00587-9).

22. Kamyshnikov VS. *Handbook of clinical and biochemical research and laboratory diagnostics*. MEDpress-inform; 2009. 896 p.

23. Tokuda K, Tanimoto K. New method of measuring serum bilirubin using vanadic acid. *Japanese Journal of Clinical Chemistry*. 1993; 22 (2): 116–122.

24. Zar JH. *Biostatistical analysis* (5 ed.). Prentice-Hall, Englewood. 2014; 960 p.

25. Fadieienko HD, Nikiforova YaV. Prevention of progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Zdorovia Ukrainy*. 2016; 2: 51–53.

26. Osyodlo H, Boichak M, Fedorova O. Rational

choice of hepatoprotectors for drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2022; 56 (3): 179–89. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.507>.

27. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sentürk H. From fatty liver to fibrosis: a tale of «second hit». *World Journal of Gastroenterology*. 2013; 19 (8): 1158–65. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i8.1158>.

28. Farooq MO, Bataller R. Pathogenesis and management of alcoholic liver disease. *Dig Dis*. 2016; 34 (4): 347–55. DOI: <https://doi.org/10.1159/000444545>.

29. Prysyazhnyuk V, Voloshyn O. Clinical-pathogenetic, age, gender, genetic aspects of non-alcoholic fatty liver disease and nonviral chronic hepatitis without, and also with comorbid hypothyroidism; improving of their treatment. *Lviv Clinical Bulletin*. 2018; 3 (23): 8–23. DOI: <https://doi.org/10.25040/lkv2018.03.008> 2018.

30. Marchyshak T, Yakovenko T, Tkachuk Z. Effect of oligoribonucleotides with Dmannitol complexes on oxidative stress indicators against thioacetamide-induced liver fibrosis. *ScienceRise: Biological Science*. 2020; 10 (3): 35–40.

31. Michalopoulos GK. Liver Regeneration after Partial Hepatectomy: Critical Analysis of Mechanistic Dilemmas. *The American Journal of Pathology*. 2010; 176 (1): 2–13. DOI: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090675>.

32. Zhang W, Chen XP, Zhang WG, Zhang F, Xiang S, Dong HH, Zhang L. Hepatic non-parenchymal cells and extracellular matrix participate in oval cell-Mediated liver regeneration. *World Journal of Gastroenterology*. 2009; 15 (5): 552–560. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.15.552>.

33. Friedman SL, Tsuchida T. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017; 14 (7): 397–411.

34. Tao Y, Wang M, Chen E, Tang H. Liver regeneration: analysis of the main relevant signaling molecules. *Mediators of Inflammation*. 2017, 2017, 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/4256352>.

35. Marshall KM, He S, Zhong Z, Atkinson C, Tomlinson S. Dissecting the Complement pathway in hepatic injury and regeneration with a novel protective strategy. *Journal of Experimental Medicine*. 2014; 211 (9): 1793–1805. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20131902>.

36. Bangru S, Kalsotra A. Cellular and molecular basis of liver regeneration. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2020; 100: 74–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.12.004>.