

УДК 615.36

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2023-1-4>

Ілля КОШУРБА

аспірант відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, індекс 61016; медичний директор з неонатологічної допомоги, Комунальне неприбуткове підприємство «Чернівецький обласний перинатальний центр», вул. Буковинська, буд. 1а, м. Чернівці, Україна, індекс 58000 (Iliia.koshurba@gmail.com)

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

Федір ГЛАДКИХ

доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», молодший науковий співробітник групи променевої патології та паліативної медицини відділу радіології, Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, індекс 61024; молодший науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, індекс 61016 (fedir.hladkykh@gmail.com)

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

Микола ЧИЖ

кандидат медичних наук, старший дослідник, завідувач відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, індекс 61016 (n.chizh@ukr.net)

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

Ілія KOSHURBA

Doctor of Philosophy (PhD) student in specialty "222 – Medicine" field of knowledge "22 – Health care" in the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, 23, Pereyaslavska Str., Kharkiv, 61015, Ukraine; Medical Director for Neonatology, Municipal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Perinatal Center", 1a, Bukovynska Str., Chernivtsi, 58000, Ukraine (koshurba@gmail.com)

Fedir HLADKYKH

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

Mykola CHYZH

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, 23, Pereyaslavska Str., Kharkiv, 61015, Ukraine (n.chizh@ukr.net)

Бібліографічний опис статті: Кошурба І., Гладких Ф., Чиж М. Кріоекстракт плаценти – перший український біотехнологічний противиразковий засіб (огляд літератури та власних досліджень). *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*. 2023. Вип. 1 (10), С. 32–40. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2023-1-4>

Bibliographic description of the article: Koshurba I., Hladkykh F., Chyzh M. (2023). Krioekstrakt platsenty – pershyi ukrainivskyi biotekhnolohichnyi protyvyrazkovyi zasib (ohliad literatury ta vlasnykh doslidzhen) [Placenta cryoextract is the first Ukrainian biotechnological anti-ulcer agent (review of the literature and own research)]. *Suchasna medytsyna, far-matsiia ta psykholohichne zdorovia – Modern Medicine, Pharmacy and Psychological Health*, 1 (10), 32–40. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2023-1-4>

КРІОЕКСТРАКТ ПЛАЦЕНТИ – ПЕРШИЙ УКРАЇНСЬКИЙ БІОТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОТИВИРАЗКОВИЙ ЗАСІБ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

Анотація. Актуальність теми дослідження. Кріоекстракт плаценти вперше отримано науковцями Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, які розробили та впровадили в практику унікальну методiku його тривалого зберігання у низькотемпературному середовищі. Відомо, що плацента реалізує процеси трофіки та білковий синтез, газообмін, гормонovidілення та гормонорегуляцію, підтримку кров'яного тиску, зсідання крові, антитоксичну функцію та виділення метаболітів, депонування біологічно активних речовин, імунну регуляцію, регуляцію процесів перекисного окислення ліпідів та ін.

Мета роботи – узагальнити дані літературних джерел та результати власних досліджень про противиразкову активність кріоекстракту плаценти.

Матеріали та методи дослідження. Підбір публікацій виконано за базами даних Scopus, Google Scholar та PubMed, у яких висвітлювались відомості про противиразкову активність кріоекстракту плаценти та сучасні відомості про підходи до лікування виразкової хвороби.

Результати та їх обговорення. Узагальнення літературних даних щодо експериментальних досліджень противиразкової активності кріоекстракту плаценти продемонстрували реалізацію комплексної програми доклінічних досліджень на дев'яти експериментальних моделях виразкової хвороби: на моделі спиртово-преднізолонової виразки, на моделі стресової виразки, на моделі серотонін-індукованої виразки, на моделі хронічної оцтовокислої виразки, на моделі індометацин-індукованого улцерогенезу, на моделі диклофенак натрій-індукованої виразки, на моделі мелоксикам-індукованої виразки, на моделі ібупрофен-індукованого улцерогенезу та на моделі улцерогенезу, індукованого ацетилсаліциловою кислотою.

Висновки. Застосування кріоекстракту плаценти проявляє виразну противиразкову активність як на класичних моделях виразкової хвороби (серотонінова, спиртово-преднізолонова, оцтовокисла, стресова) та і на моделях медикаментозного улцерогенезу – при виразках шлунка, індукованих нестероїдними протизапальними засобами. Узагальнені дані літератури вказують на доцільність вивчення можливості проведення першої фази клінічних досліджень ефективності застосування кріоекстракту плаценти як нового вітчизняного противиразкового лікарського засобу.

Ключові слова: виразкова хвороба, кріоконсервування, кріоекстракт плаценти, біотехнології, експеримент, слизова оболонка шлунка.

PLACENTA CRYOEXTRACT IS THE FIRST UKRAINIAN BIOTECHNOLOGICAL ANTI-ULCER AGENT (REVIEW OF THE LITERATURE AND OWN RESEARCH)

Abstract. Introduction. Placenta cryoextract was first obtained by scientists of the Institute of Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, who developed and put into practice a unique method of its long-term storage in a low-temperature environment. It is known that the placenta implements trophic processes and protein synthesis, gas exchange, hormone secretion and hormone regulation, blood pressure maintenance, blood coagulation, antitoxic function and excretion of metabolites, deposition of biologically active substances, immune regulation, regulation of lipid peroxidation processes, etc.

The aim of the study was to summarize data from literary sources and the results of own research on the anti-ulcer activity of placenta cryoextract.

Materials and methods. The selection of publications was made according to the Scopus, Google Scholar and PubMed databases, which covered information on the anti-ulcer activity of placenta cryoextract and modern information on approaches to the treatment of peptic ulcer disease.

Research results and their discussion. Summarization of literature data on experimental studies of the antiulcer activity of placenta cryoextract demonstrated the implementation of a complex program of preclinical studies on nine experimental models of ulcer disease: on the model of alcohol-prednisone ulcer, on the model of stress ulcer, on the model of serotonin-induced ulcer, on the model of chronic acetic acid ulcer, on indomethacin-induced ulcerogenesis model, diclofenac sodium-induced ulceration model, meloxicam-induced ulceration model, ibuprofen-induced ulcerogenesis model, and acetylsalicylic acid-induced ulcerogenesis model.

Conclusions. The use of cryoextract of the placenta shows pronounced antiulcer activity both in classic models of peptic ulcer disease (serotonin, alcohol-prednisone, acetic acid, stress) and in models of drug-induced ulcerogenesis – in gastric ulcers induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Generalized data from the literature indicate the feasibility of studying the possibility of conducting the first phase of clinical studies of the effectiveness of the use of cryoextract of the placenta as a new domestic anti-ulcer drug.

Key words: cryopreserved placenta extract, gastric ulcer, antiulcer therapy, gastric mucosa, ethanol-prednisolone gastric lesions.

Вступ. Поширеність виразкової хвороби (ВХ) становить від 5,0% до 10,0% серед загальної популяції, а смертність від зазначеної патології сягає від 6 до 9,7 випадків на 100 тисяч населення. В останні роки спостерігається зниження кількості випадків ВХ, що пов'язано з встановленням ролі інфекції *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у розвитку цього захворювання та впровадження у клінічну практику

ефективних антихелікобактерних схем лікування ВХ, проте, частота ускладнених форм ВХ не зменшується [1, 2, 3].

При належному лікуванні, загоєння виразки можна досягти у 80,0–90,0% хворих, проте, стійкі результати спостерігаються лише у 35,0–40,0% випадків. Лікування ВХ включає використання препаратів з трьох основних груп: (1) препарати,

що зменшують кислотність шлункового соку, (2) засоби для ерадикації *H. pylori* та (3) препарати, що зміцнюють захисні властивості слизової оболонки шлунка (СОШ) [4, 5, 6].

Кріекстракт плаценти (КЕП) вперше отримано науковцями Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (далі – ІПКіК НАН України), які розробили та впровадили в практику унікальну методику його тривалого зберігання у низькотемпературному середовищі [7, 8, 9]. Відомо, що плацента є при-

родним «депо» та продуцентом практично всього спектру біологічно активних речовин (табл. 1), які забезпечують ріст та розвиток плоду під час внутрішньоутробного розвитку. Вона реалізує процеси трофіки та білковий синтез, газообмін, гормонovidілення та гормонорегуляцію, підтримку кров'яного тиску, зсідання крові, антитоксичну функцію та виділення метаболітів, депонування біологічно активних речовин, імунну регуляцію, регуляцію процесів перекисного окислення ліпідів та ін. [10, 11, 12, 13].

Таблиця 1

Біологічно активні речовини, які містяться у КЕП [14].

Назва біологічно активних речовини	Характеристика	Вміст
-1-	-2-	-3-
α-фетопротеїн	Активатор (або інгібітор) росту ембріональних, трансформованих, активованих імунокомпетентних клітин	429 ± 75 мМЕ/мл
Хоріонічний гонадотропін	Активатор імунної системи, стимулює виробку стероїдних гормонів (тестостерон та естрадіол)	26,8 ± 8 мМЕ/мл
Естрадіол	Репродуктивна функція, кардіопротекторна дія	755 ± 48 пМоль/мл
Прогестерон	Репродуктивна функція, кардіопротекторна дія	226 ± 110 нМоль/мл
Пролактин	Вплив на розвиток вторинних статевих ознак, еритропоетична дія, регуляція жирового обміну	705 ± 129 мМЕ/мл
α-мікроглобуліну фертильності	Підготовка до вагітності, процес зачаття, нормальний розвиток фетоплацентарної одиниці	1470 ± 173 нг/мл
Лактоферин	Стимуляція лактації	1270 ± 223 нг/мл
Соматотропний гормон	Гормон росту, анаболічна дія	5,64 нг/мл
Лютеїнізуючий гормон	Гормон гіпофізу, секреція естрогенів, прогестерону, тестостерону	7,8 ± 1,9 МЕ/л
Фолікулостимулюючий гормон	Гормон гіпофізу, сприяє дозріванню фолікулів в яєчниках та сперматогенезу	7,1±2,3 мМЕ/л
Тестостерон	Диференціювання та функціонування репродуктивної системи, анаболічна дія	3,68 ± 1,06 нМоль/мл
Тиреотропний гормон	Стимуляція функції щитоподібної залози, імуномодельюча дія	291±13 мМЕ/л
Трийодтиронін	Стимуляція обміну речовин, росту та диференціювання тканин, процеси розмноження, гемопоез	2,1 ± 0,6 пМоль/л
Тироксин	Стимуляція обміну речовин, росту та диференціювання тканин, процеси розмноження, гемопоез	5,6 ± 0,99 пМоль/л
Кортизол	Обмін білків, вуглеводів, жирів та нуклеїнових кислот	1392 ± 515 нМоль/мл
Колоніестимулюючий фактор	Проліферація клітин кісткового мозку	9,87 нг/мл
ФНП-α	Інгібітор проліферації ракових клітин	84,5 пкг/мл
ІЛ1β	Регуляція диференціювання поліпотентних стовбурових клітин, імуноендокринної системи	201,7 пкг/мл
ІЛ4	Регуляція диференціювання поліпотентних стовбурових клітин, імуноендокринної системи	21,7 пкг/мл
ІЛ6	Регуляція диференціювання поліпотентних стовбурових клітин, імуноендокринної системи	114,9 пкг/мл
Загальний білок	Пластична функція	76,5 ± 14 мг/1 г ваги
Білки з молекулярною масою 20–100 кДа	Пластична функція	70–80 %
Білки з молекулярною масою нижче 20 кДа	Пластична функція	20–30 %

У тканинах плаценти відмічається висока активність ряду ферментів: дихальні ферменти (моноаміноксидаза, система цитохромксидаз), каталаза, нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат-діафори, сукцинатдегідрогеназа, системи гістамін-гістаміназа, ацетилхолін-ацетилхолінестрераза, фактори згортання крові та фібринолізу та ін. У плаценті відбувається синтез білків, що відносяться до класу інтерлейкінів (ІЛ) – ІЛ1, ІЛ6, ІЛ8, ІЛ12. Крім того, до складу препаратів плаценти входить ряд факторів росту: гепатоцитів (*hepatocyte growth factor – HGF*), інсуліноподібний (*insulin-like growth factor – IGF*), фібробластів (*fibroblast growth factor – FGF*), епідермальний (*epidermal growth factor – EGF*), нервів (*nerve growth factor – NGF*), колонієстимулюючий (*colony stimulating factor – CSF*) та ін. [8, 10, 14].

Фактор росту нервів (*nerve growth factor – NGF*) є глікопротеїном, який залучається до специфічних рецепторів на поверхні нервових клітин, що активує різноманітні сигнальні шляхи. Це призводить до збільшення проліферації та міграції нервових клітин, а також збільшення синаптичних зв'язків між ними. Гепатоцитарний фактор росту (HGF) відіграє важливу роль у регулюванні різних процесів в тканинах, включаючи проліферацію, міграцію та диференціацію клітин. HGF також може стимулювати регенерацію нервових тканин та зменшувати запалення. Інсуліноподібний фактор росту (IGF) впливає на клітинний ріст та розмноження, збільшення продукції білків та стимулювання регенерації тканин. IGF може також допомагати відновленню нервових тканин та сприяти розвитку синапсів. Фібробластовий фактор росту (FGF) регулює різні процеси регенерації тканин, включаючи проліферацію, міграцію та диференціацію клітин. FGF також може знижувати запалення та покращувати заживлення ран. Епідермальний фактор росту (EGF) має важливу роль у регулюванні процесів репарації тканин, зокрема відновлення епітелію та регенерацію нервових тканин [8, 10, 14].

Мета дослідження – узагальнити дані літературних джерел та результати власних досліджень про противиразкову активність кріоекстракту плаценти.

Матеріали та методи дослідження. Підбір публікацій виконано за базами даних Scopus (<https://www.scopus.com/>), Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) та PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), у яких висвітлювались відомості про противиразкову активність (ПВА) КЕП та сучасні відомості про підходи до лікування ВХ. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: кріоекстракт плаценти, виразкова хвороба шлунка, противиразкові лікарські засоби, біологічна терапія виразкової хвороби. На другому етапі вивчались резюме статей та виключались публікації, які не відповідали критеріям дослідження.

На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

Огляд підготовлено 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.

ВХ належить до числа найпоширеніших захворювань шлунково-кишкового тракту у всьому світі. В Україні захворюваність на ВХ наближається до 1 млн пацієнтів. Часті рецидиви та тривала непрацездатність хворих дозволяє віднести ВХ до числа найбільш соціально-значущих захворювань [2, 3]. Попри значні успіхи останніх 30 років, які знайшли своє відображення у положеннях шести Маастрихтських консенсусів по лікуванню ВХ, на сьогоднішній день й досі частота ускладнених форм ВХ залишається достатньо високою.

Узагальнення літературних даних щодо експериментальних досліджень ПВА КЕП продемонстрували успішну реалізацію комплексної програми доклінічних досліджень на дев'яти експериментальних моделях ВХ:

- 1) оцінка впливу КЕП на стан СОШ на моделі спиртово-преднізолонової виразки [14, 15, 16];
- 2) характеристика ПВА КЕП на моделі стресової виразки шлунка [17, 18, 19];
- 3) вивчення ПВА КЕП на моделі серотонін-індукованої виразки шлунка [20];
- 4) дослідження гастропротективної дії КЕП на моделі хронічної оцтової кислоти виразки шлунка [20];
- 5) макроскопічну оцінку впливу КЕП на стан СОШ на моделі індометацин-індукованого ульцерогенезу [21, 22];
- 6) характеристику впливу КЕП на стан СОШ на моделі диклофенак натрій-індукованої виразки шлунка [23-28];
- 7) дослідження впливу КЕП на стан СОШ на моделі мелоксикам-індукованого ураження СОШ [29, 30];
- 8) вивчення впливу КЕП на стан СОШ на моделі ібупрофен-індукованого ульцерогенезу [31];
- 9) макроскопічну характеристику впливу КЕП на стан с СОШ на моделі ульцерогенезу, індукованого ацетилсаліциловою кислотою [32].

Аналіз даних літератури показав, що профілактичне п'ятиденне введення КЕП призвело до значного ослаблення пошкоджуючої дії **спиртово-преднізолонової** суміші (СПС) на СОШ, на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,05$) зниження вираз-

кового індексу (ВІ) у 7,4 рази відносно показників нелікованих щурів [14, 15, 16]. На тлі лікувального режиму застосування КЕП ерозивно-виразкові ураження СОШ після введення СПС відмічено у 85,7 % щурів, а ступінь ушкодження становив $3,3 \pm 0,29$ (95 % довірчий інтервал (ДІ): 1,5–2,8) бали, відповідно ВІ дорівнював 2,8 ум. од., що відповідало ПВА на рівні 22,2 %. В той же час на тлі застосування інгібітора протонної помпи (ІПП) езомепразолу у аналогічному до КЕП режимі ПВА статистично вірогідно ($p < 0,05$) була вищою у 4,1 рази та становила 91,6 % (ВІ становив 0,3 ум. од.). За виразністю ПВА КЕП за профілактичного режиму застосування статистично вірогідно ($p < 0,05$) перевищує аналогічний ефект езомепразолу [14, 15, 16]. Лікувально-профілактичне застосування КЕП супроводжувалось статистично вірогідною ($p < 0,05$) співставною з езомепразолом ПВА на моделі спиртово-преднізолонового ураження шлунка та становила 92,3 %. Крім того, на відміну від застосування езомепразолу КЕП виразніше нівелював індуковану введенням СПС гіперемію та набряк СОШ, які відмічались відповідно лише у 28,6 % та 14,3 % щурів [14, 15, 16].

Відомо, що важливе місце серед причин розвитку ВХ на сьогоднішній день все частіше відіграють стрес та емоційне перенапруження. У дослідженнях [17, 18, 19] встановлено, що 5-годинна експозиція **водно-іммобілізаційного** стресу (ВІС) призводить до ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ у 100,0 % щурів, які на біохімічному рівні обумовлюються гіперактивацією системи нітрогену монооксиду (NO), на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,001$) зростання в 2 рази сумарної активності NO-синтаз (NOS) Профілактичне п'ятиденне введення КЕП призвело до модуляції активності системи NOS у СОШ, яке при макроскопічному дослідженні появлялось статистично вірогідним ($p < 0,05$) зниження ВІ відносно показників щурів без лікування у 9,8 разів. До числа патобіохімічних змін в СОШ на стрес-індукованого ульцерогенезу належать активація ПОЛ та дисбаланс енергетичного обміну. Профілактичне п'ятиденне введення КЕП призводить до відновлення балансу в системі аденілових нуклеотидів та відповідно до статистично вірогідного ($p < 0,001$) зростання енергетичного заряду на 35,1 % відносно показників нелікованих тварин [17, 18]. Пригнічення стрес-індукованої гіперактивації перекисного окислення ліпідів у СОШ виступає одним із механізмів його ПВА. На тлі стрес-індукованого ульцерогенезу відмічається порушення білкового та ліпідного обміну у СОШ щурів, яке проявлялось статистично вірогідним ($p < 0,001$) збільшенням вмісту окисної модифікації білків на 21,8 % та зниженням вмісту фосфоліпідів в пулі загальних ліпідів ($p < 0,001$) з $30,5 \pm 0,9$ % до $11,6 \pm 0,5$ % [18, 19]. Профілактичне

п'ятиденне введення КЕП до ВІС призводить до нормалізації всіх досліджуваних показників – рівень загального білка зріс ($p < 0,01$) на 29,0 %, вміст окисно-модифікованих білків зменшився ($p < 0,01$) на 20,6 %, вміст фосфоліпідів у пулі загальних ліпідів зріс ($p < 0,001$) у 2,3 рази [17, 18, 19].

За величиною ПВА на моделі **серотонін-індукованої** виразки шлунка у щурів КЕП перевищував за ефективністю референс-препарат езомепразол. На це вказувало у 1,6 рази нижчий ВІ на тлі введення КЕП, який становив 0,3 порівняно зі значенням аналогічного показника у щурів, яким вводили езомепразол [20]. Варто зазначити, що на тлі введення КЕП вдвічі рідше зустрічались геморагічні ураження СОШ, відповідно на тлі введення езомепразолу – у 57,1% щурів, а на тлі введення КЕП – у 28,6% щурів [20].

За даними [20] введення КЕП, як і введення езомепразолу не призвело до повного нівелювання ульцерогенного впливу **оцтової кислоти**, проте ослабило її пошкоджуючу дію на СОШ. Так у щурів, яким вводили КЕП ВІ статистично вірогідно ($p < 0,05$) знизився на 30,0 % та становив відповідно 3,0 ум.од. Ерозії та геморагії СОШ відмічені лише у 42,9 % тварин, яким вводили КЕП, в той час як у нелікованих тварин ці зміни спостерігались у 100% щурів

У серії досліджень [21-32] проведеної дослідження здатності КЕП нівелювати ульцерогенну дію нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Так, у роботі [21, 22] переконливо продемонстровано, що на тлі профілактичного введення ПВА КЕП становила 69,1 % при гострій **індометацин**-індукованій гастропатії (ВІ = 3,5 та 1,08 відповідно у щурів контрольної групи та у щурів, яким вводили КЕП).

За даними [23-28] при гострій **диклофенак натрій**-індукованій гастропатії ПВА КЕП становила 92,1 %, а виразкові дефекти СОШ при застосуванні досліджуваного кріоекстракту виявлені лише у 28,6% тварин, що у 3,5 рази нижче за показник щурів контрольної групи.

ПВА КЕП при лікувальному режимі застосування у щурів з субхронічною **мелоксикам**-індукованою гастропатією становила 100 %, проте слід зазначити, що виразкові ушкодження СОШ, викликані мелоксикамом виявлені тільки у 74,1 % щурів, в той час як всі інші досліджувані НПЗЗ викликали виразкування СОШ у 100 % тварин [29, 30].

Застосування КЕП у лікувально-профілактичному режимі супроводжувалось співставною ПВА на моделях субхронічних **ібупрофен**-індукованій та ацетилсаліцилової гастропатіях та становила 72,8 % та 70,6 % відповідно [31, 32].

Узагальнення літературних даних про ПВА КЕП дозволили сформувати цілісне уявлення про механізми реалізації його ПВА (рис. 1).



Рис. 1. Механізми реалізації ПВА активності КЕП

Висновок. Застосування кріоекстракту плаценти проявляє виразну противиразкову активність як на класичних моделях виразкової хвороби (серотонінова, спиртово-преднізолонова, оцтовокисла, стресова) та і на моделях медикаментозного ulcerogenezу – при виразках шлунка, індукованих нестероїдними протизапальними засобами.

Перспективи подальших досліджень. Узагальнені дані літератури вказують на доцільність вивчення можливості проведення першої фази клінічних досліджень ефективності застосування кріоекстракту плаценти як нового вітчизняного противиразкового лікарського засобу.

Список використаних джерел:

1. Dadfar A., Edna T. H. Epidemiology of perforating peptic ulcer: A population-based retrospective study over 40 years. *World Journal of Gastroenterology*. 2020. № 26 (35). P. 5302–5313. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i35.5302>
2. Narayanan M., Reddy K. M., Marsicano E. Peptic ulcer disease and Helicobacter pylori infection. *Missouri Medicine*. 2018. № 115. P. 219–224.
3. Shah S. C., Tepler A., Chung C. P., Suarez G., Peek R. M. Jr, Hung A. Host genetic determinants associated with Helicobacter pylori eradication treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021. № 161 (5). P. 1443–1459. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.043>
4. Datta D., Roychoudhury S. To be or not to be: the host genetic factor and beyond in Helicobacter pylori mediated gastro-duodenal diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2015. № 21. P. 2883–2895. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i10.2883>
5. Soreide K., Thorsen K., Harrison E. M., Bingener J., Moller M. H., Ohene-Yeboah M. Perforated peptic ulcer. *Lancet*. 2015. № 386 (10000). P. 1288–1298. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00276-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00276-7)
6. Kim H. U. Diagnostic and treatment approaches for refractory peptic ulcers. *Clinical Endoscopy*. 2015. № 48 (4). P. 285–290. DOI: <https://doi.org/10.5946/ce.2015.48.4.285>
7. Гріщенко В. І., Морозова Т. Ф., Воротілін О. М., Моїсєєв В. О., Гольцев А. М., Грищенко О. В. Приготування та зберігання кріоконсервованої суспензії плаценти для клінічного використання. *Методичні рекомендації*. Харків. 1997. 19 с.
8. Прокопюк В. Ю., Трифонов В. Ю., Прокопюк О. С., Черемський А. К., Зуб Л. І. Клінічна ефективність прегравідарної підготовки жінок з антифосфоліпідним синдромом. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2011. № 2):78–81.
9. Шевченко Н. О., Сомова К. В., Воліна В. В., Прокопюк В. Ю., Прокопюк О. С. Динаміка активності та тривалості функціонування кріоконсервованих кріоекстракту, клітин та фрагментів плаценти в організмі експериментальних тварин. *Morphologia*. 2016. № 10 (2). С. 93–98.
10. Pan S. Y., Chan M. K., Wong M. B., Klokol D., Chernykh V. Placental therapy: an insight to their biological and therapeutic properties. *Journal of Medicine and Therapeutics*. 2017. № 1 (3). P. 1–6. DOI: <http://doi.org/10.15761/JMT.1000118>

11. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Dibrova E. A., Karimova I. M., Gilels A. V., Kustova E. V. World-wide experience of the use of placental extracts: results of clinical and experimental studies. Review. *Plastic Surgery and Cosmetology*. 2011. № 3. P. 385–576.
12. Shepitko K. V. Application of cryopreserved placenta preparations in the small intestine pathologies in rats for their further use in exigent conditions. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2019. № 4 (154). P. 56–61. DOI: <http://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-56-61>
13. 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. *Japanese Journal of Pharmacology*. 1969. № 19 (3). P. 418–426. DOI: <http://doi.org/10.1254/jjp.19.418>
14. Koshurba, I. V., Hladkykh, F. V., Chyzh, M. O. Оцінка антиульцерового ефекту кріоконсервованого екстракту плаценти на моделі спиртово-преднізолонного ураження шлунка. *Медична наука України*. 2022. № 18 (2). С. 3–9. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2022.01>
15. Koshurba, I. V., Chyzh, M. O., Hladkykh, F. V. Гастропротекторна дія кріоконсервованого екстракту плаценти за профілактичного режиму застосування. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. 2022. № 1 (63). С. 20–25. DOI: <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.65.4>
16. Koshurba, I. V., Hladkykh, F. V., Chyzh, M. O. Порівняльна характеристика противиразкової активності кріоекстракту плаценти за різних режимів застосування в експерименті. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2022. № 2 (2). С. 65–70. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.2.65>
17. Koshurba, I. V., Hladkykh, F. V., Chyzh, M. O. Вплив кріоекстракту плаценти на стан білково-ліпідного обміну в слизовій оболонці шлунка за експериментальної стрес-індукованої виразки. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2022. № 10 (2). С. 155–164. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(2\):155-164](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(2):155-164)
18. Koshurba, I. V., Hladkykh, F. V., Chyzh, M. O. Модуляція ліпопероксидації та енергетичного обміну в слизовій оболонці шлунка як механізм активності кріоекстракту плаценти в загостренні стрес-індукованого ерозивно-виразкового ушкодження. *Гастроентерологія*. 2022. № 56 (3). С. 149–155. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.503>
19. Koshurba, I. V., Hladkykh, F. V., Chyzh, M. O. Характеристика цитопротективної дії на слизову оболонку шлунка кріоконсервованого екстракту плаценти в умовах водно-іммобілізаційного стресу. *Львівський медичний часопис*. 2022. № 28 (3–4). С. 126–139. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2022.3-4.126>
20. Hladkykh, F. V., Koshurba, I. V., Chyzh, M. O. Характеристика антиульцерової активності кріоекстракту плаценти при гострому та хронічному ураженні шлунка. *Сучасні медичні технології*. 2023. № 1 (56). С. 62–68. DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.10](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.10)
21. Hladkykh, F. V., Chyzh, M. O. Нестероїдні протизапальні засоби: сучасне уявлення про механізми ушкодження травного тракту, недоліки препаратів патогенетичного лікування та перспективи біологічної терапії НПЗІ-індукованої езофагогастроентероколонопатії. *Гастроентерологія*. 2020. № 4. С. 253–266. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714>
22. Hladkykh, F. V. Противиразкова активність кріоекстракту плаценти при експериментальному індометацин-індукованому ульцеровгенезі. *Львівський медичний часопис*. 2021. № 27 (3–4). С. 67–82. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2021.3-4.067>
23. Hladkykh, F. V., Chyzh, M. O. Антиульцеровою дією кріоконсервованого екстракту плаценти та ефект впливу низьких температур при ушкодженні травного тракту диклофенаком натрію в експерименті. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2021. № 9 (3). С. 284–294. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(3\):284-294](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(3):284-294)
24. Hladkykh F. V. Gastrocytoprotective properties of cryopreserved placenta extract in combined action of low temperatures and inhibition of cyclooxygenase. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2022. № 39(1). P. 48–56. DOI: <https://doi.org/10.5937/afmna139-33036>
25. Hladkykh, F. V. Оцінка лікувального ефекту комбінованого застосування кріоконсервованого екстракту плаценти та диклофенаку натрію при експериментальному ревматоїдному артриті за гематологічними показниками. *Медична наука України*. 2021. № 17 (3). С. 15–21. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2021.02>
26. Hladkykh, F. V. Експериментальне дослідження впливу кріоконсервованого екстракту плаценти на протизапальну активність диклофенаку натрію. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2021. № 5 (3). С. 144–152. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2021.5.3.237505>
27. Hladkykh, F. V. Протизапальні властивості диклофенаку натрію на тлі комбінованого застосування з кріоконсервованим екстрактом плаценти в експерименті. *Проблеми кріобіології і кріомедицини*. 2021. № 31 (4). С. 364–367. DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo31.04.364>
28. Hladkykh, F. V., Chyzh, M. O. Характеристика механізмів протизапальної дії кріоконсервованого екстракту плаценти та диклофенаку натрію за їх нарізного введення. *Сучасні медичні технології*. 2021. № 3 (50). С. 41–47. DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(50\).2021.8](https://doi.org/10.34287/MMT.3(50).2021.8)
29. Hladkykh, F. V., Chyzh, M. O. Модуляція мелоксикам-індукованих змін секреторної та моторної активності шлунка шляхом застосування кріоекстракту плаценти. *Праці Наукового Товариства ім. Т. Г. Шевченка. Медичні науки*. 2021. № 64 (1). С. 84–94. DOI: <https://doi.org/10.25040/10.25040/ntsh2021.01.08>
30. Hladkykh F. V. The effect of meloxicam and cryopreserved placenta extract on initial inflammatory response – an experimental study. *Ceska a Slovenska Farmacie*. 2021. № 70. С. 179–185.
31. Hladkykh, F. V. Макроскопічна оцінка протективної дії кріоконсервованого екстракту плаценти при ібупрофен-індукованій гастроентероколонопатії. *Гастроентерологія*. 2021. № 55 (3). С. 25–32. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.3.2021.241587>
32. Hladkykh F. V. 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). С. 89–94. DOI: <https://doi.org/10.2478/cipms-2022-0017>

References:

1. Dadfar, A., Edna, T. H. (2020). Epidemiology of perforating peptic ulcer: A population-based retrospective study over 40 years. *World Journal of Gastroenterology*, 26 (35), 5302–5313. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i35.5302>
2. Narayanan, M., Reddy, K. M., Marsicano, E. (2018). Peptic ulcer disease and Helicobacter pylori infection. *Missouri Medicine*, 115, 219–224.
3. Shah, S.C., Tepler, A., Chung, C. P., Suarez G., Peek R. M. Jr, Hung A. Host genetic determinants associated with Helicobacter pylori eradication treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 161 (5), 1443–1459. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.043>
4. Datta, D., Roychoudhury, S. (2015). To be or not to be: the host genetic factor and beyond in Helicobacter pylori mediated gastro-duodenal diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 21, 2883–2895. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i10.2883>
5. Soreide, K., Thorsen, K., Harrison, E. M., Bingener, J., Moller, M. H., Ohene-Yeboah, M. (2015) Perforated peptic ulcer. *Lancet*, 386 (10000), 1288–1298. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00276-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00276-7)
6. Kim, H. U. (2015). Diagnostic and treatment approaches for refractory peptic ulcers. *Clinical Endoscopy*, 48 (4), 285–290. DOI: <https://doi.org/10.5946/ce.2015.48.4.285>
7. Hryshchenko, V.I., Morozova, T.F., Vorotilin, O.M., Moiseev, V.O., Goltsev, A.M., Hryshchenko, O.V. (1997). Pryhotuvannia ta zberihannia kriokonservovanoi suspensii platsenty dlia klinichnoho vykorystannia [Preparation and storage of cryopreserved placenta suspension for clinical use]. Guidelines. Kharkiv. 1997. 19 p. [in Ukrainian]
8. Prokopiuk V. Yu., Tryfonov V. Yu., Prokopiuk O. S., Cheremskiy A. K., Zub L. I. Klinichna efektyvnist prehravidarnoi pidhotovky zhinok z antyfosfolipidnym syndromom [Clinical effectiveness of pregravid preparation of women with antiphospholipid syndrome]. *Pediatrica, akusherstvo ta hinekolohiia – Pediatrics, obstetrics and gynecology*. 2011. № 2):78–81. [in Ukrainian]
9. Shevchenko N. O., Somova K. V., Volina V. V., Prokopiuk V. Yu., Prokopiuk O. S. (2016). Dynamika aktyvnosti ta trvalosti funkcionuvannia kriokonservovanykh kriоекстракту, klityn ta frahmentiv platsenty v orhanizmi eksperymentalnykh tvaryn. [Dynamics of activity and duration of functioning of cryopreserved cryoextract, cells and placenta fragments in the body of experimental animals]. *Morfologhiia – Morphologia*, 10 (2), 93–98. [in Ukrainian]
10. Pan, S. Y., Chan, M. K., Wong M. B., Klokol, D., Chernykh, V. (2017). Placental therapy: an insight to their biological and therapeutic properties. *Journal of Medicine and Therapeutics*, 1 (3). 1–6. DOI: <http://doi.org/10.15761/JMT.1000118>
11. Gromova, O. A., Torshin, I. Yu., Dibrova, E. A., Karimova, I. M., Gilels, A. V., Kustova, E. V. (2011). World-wide experience of the use of placental extracts: results of clinical and experimental studies. Review. *Plastic Surgery and Cosmetology*, 3, 385–576.
12. Shepitko, K. V. (2019). Application of cryopreserved placenta preparations in the small intestine pathologies in rats for their further use in exigent conditions. *Bulletin of problems biology and medicine*, 4 (154), 56–61. DOI: <http://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-56-61>
13. Takagi, K., Okabe, S., Saziki, R. (1969). A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effect of several drugs on its healing. *Japanese Journal of Pharmacology*, 19 (3), 418–426. DOI: <http://doi.org/10.1254/jjp.19.418>
14. Koshurba, I. V., Hladkykh, F. V., Chyzh, M. O. (2022). Otsinka antyultserohennoho efektu kriokonservovanoho ekstrakту platsenty na modeli spyrtovo-prednizolonovoho urazhennia shlunka. [Evaluation of the antiulcerogenic effect of cryopreserved placenta extract on the model of alcohol-prednisone gastric damage]. *Medychna nauka Ukrainy – Medical science of Ukraine*, 18 (2), 3–9. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2022.01> [in Ukrainian]
15. Koshurba, I. V., Chyzh, M. O., Hladkykh, F. V. (2022). Hastroprotekturna diia kriokonservovanoho ekstrakту platsenty za profilaktychnoho rezhymu zastosuvannia. [Gastroprotective effect of cryopreserved placenta extract under a prophylactic regimen]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya «Medytsyna» – Scientific Bulletin of Uzhhorod University. "Medicine" series*, 1 (63), 20–25. DOI: <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.65.4> [in Ukrainian]
16. Koshurba, I. V., Hladkykh, F. V., Chyzh, M. O. (2022). Porivnialna kharakterystyka protyvyrazkovoï aktyvnosti kriоекстракту platsenty za ryznykh rezhymiv zastosuvannia v eksperymenti. [Comparative characteristics of the antiulcer activity of cryoextract of the placenta under different modes of use in the experiment]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainiskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii – Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*, 2 (2), 65–70. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.2.65> [in Ukrainian]
17. Koshurba, I. V., Hladkykh, F. V., Chyzh, M. O. (2022). Vplyv kriоекстракту platsenty na stan bilkovo-lipidnoho obminu v slyzovii obolontsi shlunka za eksperymentalnoi stres-indukovanoi vyrazky [The effect of placenta cryoextract on the state of protein-lipid metabolism in the gastric mucosa during experimental stress-induced ulcers]. *Skhidnoukrainskyi medychnyi zhurnal – Eastern Ukrainian medical journal*, 10 (2), 155–164. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(2\):155-164](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(2):155-164) [in Ukrainian]
18. Koshurba, I. V., Hladkykh, F. V., Chyzh, M. O. (2022). Moduliatsiia lipoperoksydatsii ta enerhetychnoho obminu v slyzovii obolontsi shlunka yak mekhanizm aktyvnosti kriоекстракту platsenty v zahoienni stres-indukovanoho erozyvno-vyrazkovoho ushkodzhennia [Modulation of lipoperoxidation and energy metabolism in the gastric mucosa as a mechanism of placenta cryoextract activity in the healing of stress-induced erosive-ulcerative damage]. *Hastroenterolohiia – Gastroenterology*, 56 (3), 149–155. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.503> [in Ukrainian]
19. Koshurba, I. V., Hladkykh, F. V., Chyzh, M. O. (2022). Kharakterystyka tsytoprotektyvnoi dii na slyzovu obolonku shlunka kriokonservovanoho ekstrakту platsenty v umovakh vodno-immobilizatsiinoho stresu [Characterization of the cytoprotective effect on the gastric mucosa of cryopreserved placenta extract in conditions of water-immobilization stress]. *Lvivskiy medychnyi chasopys – Lviv Medical Journal*, 28 (3–4), 126–139. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2022.3-4.126> [in Ukrainian]
20. Hladkykh, F. V., Koshurba, I. V., Chyzh, M. O. (2023). Kharakterystyka antyultserohennoi aktyvnosti kriоекстракту platsenty pry hostromu ta khronichnomu urazhenniakh shlunka [Characteristics of the antiulcerogenic activity of cryoextract

of the placenta in acute and chronic lesions of the stomach]. *Suchasni medychni tekhnolohii – Modern medical technologies*, 1 (56), 62–68. DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.10](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.10) [in Ukrainian]

21. Hladkykh, F. V., Chyzh, M. O. (2020). Nesteroidni protyzapalni zasoby: suchasne uiavlennia pro mekhanizmy ushkodzhennia travnoho traktu, nedoliky preparativ patohenetychnoho likuvannia ta perspektyvy biolohichnoi terapii NPZZ-indukovanoi ezofahogastroenterokolonopatii [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: modern understanding of the mechanisms of damage to the digestive tract, shortcomings of pathogenetic treatment drugs, and prospects for biological therapy of NSAID-induced esophagogastrorocolonopathy]. *Hastroenterolohiia – Gastroenterology*, 4, 253–266. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714> [in Ukrainian]

22. Hladkykh, F. V. (2021). Protivyvrazkova aktyvnist krioeekstraktu platsenty pry eksperymentalnomu indometatsyn-indukovanomu ultserohenezi [Antiulcer activity of placenta cryoextract in experimental indomethacin-induced ulcerogenesis]. *Lvivskiy medychnyi chasopys – Lviv Medical Journal*, 27 (3–4), 67–82. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2021.3-4.067> [in Ukrainian]

23. Hladkykh, F. V., Chyzh, M. O. (2021). Antyultserohenna diia kriokonservovanoho ekstraktu platsenty ta efekt vplyvu nyzkykh temperatur pry ushkodzhenni travnoho traktu dyklofenakom natriiu v eksperymenty [Antiulcerogenic effect of cryopreserved placenta extract and the effect of exposure to low temperatures in the case of diclofenac sodium damage to the digestive tract in an experiment]. *Skhidnoukrainskyi medychnyi zhurnal – Eastern Ukrainian medical journal*, 9 (3), 284–294. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(3\):284-294](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(3):284-294) [in Ukrainian]

24. Hladkykh, F. V. (2022). Gastrocytoprotective properties of cryopreserved placenta extract in combined action of low temperatures and inhibition of cyclooxygenase. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 39 (1), 48–56. DOI: <https://doi.org/10.5937/afmna139-33036>

25. Hladkykh, F. V. (2021). Otsinka likovalnoho efektu kombinovanoho zastosuvannia kriokonservovanoho ekstraktu platsenty ta dyklofenaku natriiu pry eksperymentalnomu revmatoidnomu artryti za hematolohichnyimi pokaznykamy [Evaluation of the therapeutic effect of the combined use of cryopreserved placenta extract and diclofenac sodium in experimental rheumatoid arthritis according to hematological indicators]. *Medychna nauka Ukrainy – Medical science of Ukraine*, 17 (3), 15–21. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2021.02> [in Ukrainian]

26. Hladkykh, F. V. (2021). Eksperymentalne doslidzhennia vplyvu kriokonservovanoho ekstraktu platsenty na protyzapalnu aktyvnist dyklofenaku natriiu [Experimental study of the effect of cryopreserved placenta extract on the anti-inflammatory activity of diclofenac sodium]. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 5 (3), 144–152. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2021.5.3.237505> [in Ukrainian]

27. Hladkykh, F. V. (2021). Protyzapalni vlastyvoli dyklofenaku natriiu na tli kombinovanoho zastosuvannia z kriokonservovanim ekstraktom platsenty v eksperymenty [Anti-inflammatory properties of diclofenac sodium against the background of combined use with cryopreserved placenta extract in an experiment]. *Problemy kriobiolohii i kriomedytyny – Problems of cryobiology and cryomedicine*, 31 (4), 364–367. DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo31.04.364> [in Ukrainian]

28. Hladkykh, F. V., Chyzh, M. O. (2021). Kharakterystyka mekhanizmiv protyzapalnoi dii kriokonservovanoho ekstraktu platsenty ta dyklofenaku natriiu za yikh nariznoho vvedennia [Characterization of the mechanisms of anti-inflammatory action of cryopreserved placenta extract and diclofenac sodium during their intravenous administration]. *Suchasni medychni tekhnolohii – Modern medical technologies*, 3 (50), 41–47 DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(50\).2021.8](https://doi.org/10.34287/MMT.3(50).2021.8) [in Ukrainian]

29. Hladkykh, F. V., Chyzh, M. O. (2021). Moduliatsiia meloksykam-indukovanykh zmin sekretornoj ta motornoj aktyvnosti shlunka shliakhom zastosuvannia krioeekstraktu platsenty [Modulation of meloxicam-induced changes in the secretory and motor activity of the stomach by the use of placenta cryoextract]. *Pratsi Naukovoho Tovarystva im. T.H. Shevchenka. Medychni nauky – Proceedings of the Scientific Society named after T.H. Shevchenko. Medical sciences*. 64 (1), 84–94. DOI: <https://doi.org/10.25040/10.25040/ntsh2021.01.08> [in Ukrainian]

30. Hladkykh, F. V. (2021). The effect of meloxicam and cryopreserved placenta extract on initial inflammatory response – an experimental study. *Ceska a Slovenska Farmacie*, 70, 179–185.

31. Hladkykh, F. V. (2021). Makroskopichna otsinka protektyvnoi dii kriokonservovanoho ekstraktu platsenty pry ibuprofen-indukovani hastroenterokolonopatii [Macroscopic assessment of the protective effect of cryopreserved placenta extract in ibuprofen-induced gastroenterocolonopathy]. *Hastroenterolohiia – Gastroenterology*, 55 (3), 25–32. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.3.2021.241587> [in Ukrainian]

32. Hladkykh F. V. (2021). 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*, 35 (2), 89–94. DOI: <https://doi.org/10.2478/cipms-2022-0017>