

Гладких Ф.В., Кошурба І.В.,
Лядова Т.І., Чиж М.О., Матвєєнко М.С.

УЛЬЦЕРОГЕННІСТЬ: СТРАТЕГІЇ ПРЕВЕНЦІЇ ТА НОВІТНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА

МОНОГРАФІЯ



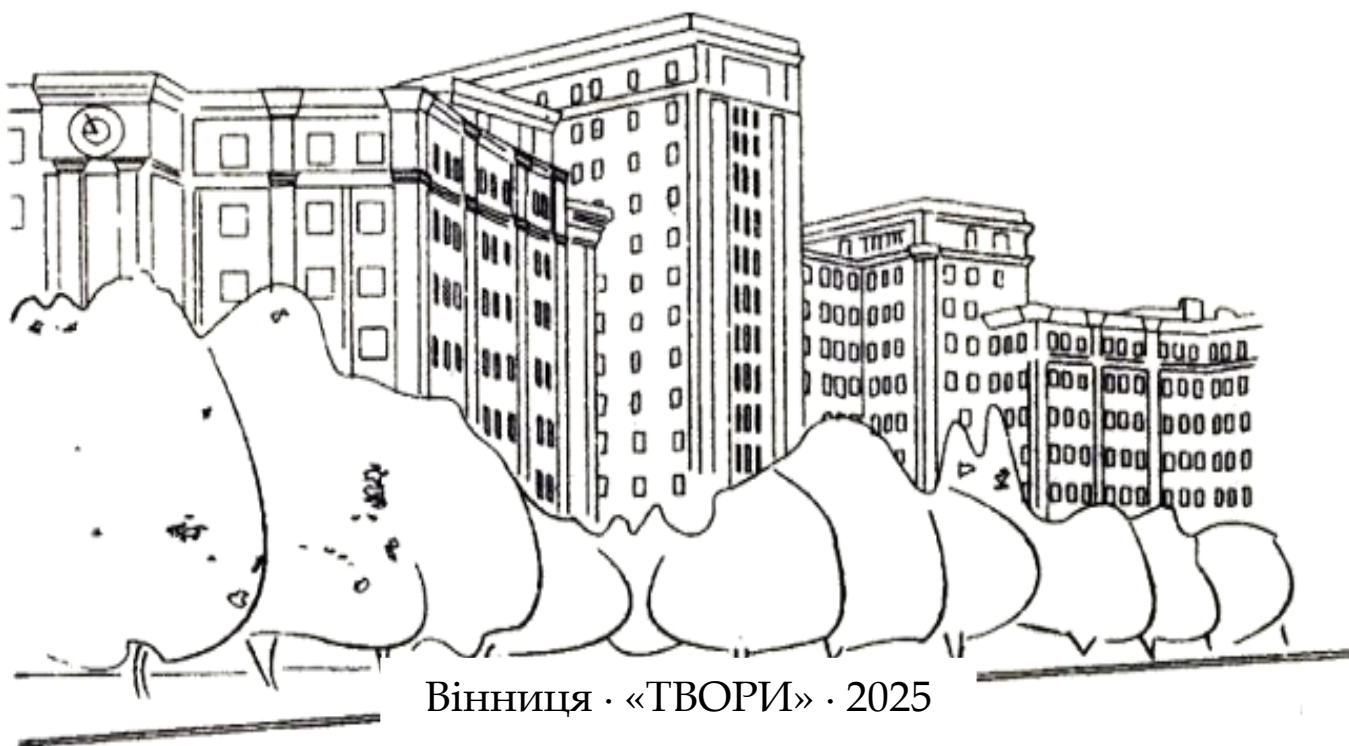
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА



Гладких Ф.В., Кошурба І.В.,
Лядова Т.І., Чиж М.О., Матвєєнко М.С.

УЛЬЦЕРОГЕННІСТЬ: СТРАТЕГІЇ ПРЕВЕНЦІЇ ТА НОВІТНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА

МОНОГРАФІЯ



Вінниця · «ТВОРИ» · 2025

УДК: 616.33-002.44+615.451.1+615.832.98

У 51

Рецензенти:

Деримедвідь Л. В. – доктор медичних наук, професор Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України;

Сушков С. В. – доктор медичних наук, професор Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України»;

Пентюк Н. О. – доктор медичних наук, професор Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України

*Схвалено та рекомендовано до друку Вченою радою
Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України (протокол № 12 від 25.04.2025 р.)*

У 51 **Гладких Ф. В., Кошурба І. В., Лядова Т. І., Чиж М. О., Матвєєнко М. С.** Ульцерогенність: стратегії превенції та новітні підходи до лікування виразкової хвороби шлунка. Вінниця: ТВОРИ, 2025. – 208 с.

Hladkykh F. V., Koshurba I. V., Liadova T. I., Chyzh M. O., Matvieienko M. S. Ulcerogenicity: strategies for prevention and modern approaches to the treatment of peptic ulcer disease. Vinnytsia: TVORY, 2025. – 208 p.

ISBN 978-617-552-796-2

DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.3>

Монографія присвячена сучасним аспектам етіології та патогенезу виразкової хвороби шлунка, зокрема розглядається ульцерогенність нестероїдних протизапальних засобів і новітні стратегії профілактики та лікування цієї патології. Особливу увагу приділено механізмам гастропротекції, в тому числі використанню біологічних засобів та модифікації нестероїдних протизапальних засобів для зменшення їх ульцерогенної дії. Детально описано антиульцерогенну активність кріоекстракту плаценти на різних моделях виразкової хвороби шлунка. Розглянуті імунологічні механізми, які супроводжують передракові зміни слизової оболонки шлунка, а також роль інфекції *Helicobacter pylori* у розвитку цього захворювання.

Монографія буде корисною для широкого кола лікарів-клініцистів, зокрема гастроентерологів, імунологів, а також фармакологів, біохіміків, патофізіологів та здобувачів вищої освіти медичного та фармацевтичного профілю.

Таблиць – 17, рисунків – 13, бібліографія – 290 посилань.

The monograph is dedicated to contemporary aspects of the etiology and pathogenesis of gastric ulcer disease, specifically addressing the ulcerogenicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the latest strategies for prevention and treatment of this pathology. Special attention is given to the mechanisms of gastroprotection, including the use of biological agents and the modification of non-steroidal anti-inflammatory drugs to reduce their ulcerogenic effects. The anti-ulcerogenic activity of placental cryoextract is described in detail on various models of gastric ulcer disease. Immunological mechanisms associated with precancerous changes in the gastric mucosa are discussed, as well as the role of *Helicobacter pylori* infection in the development of this disease.

The monograph will be valuable to a wide range of clinicians, including gastroenterologists, immunologists, as well as pharmacologists, biochemists, pathophysiologicalists, and students in medical and pharmaceutical fields.

Tables – 17, figures – 13, bibliography – 290 references.

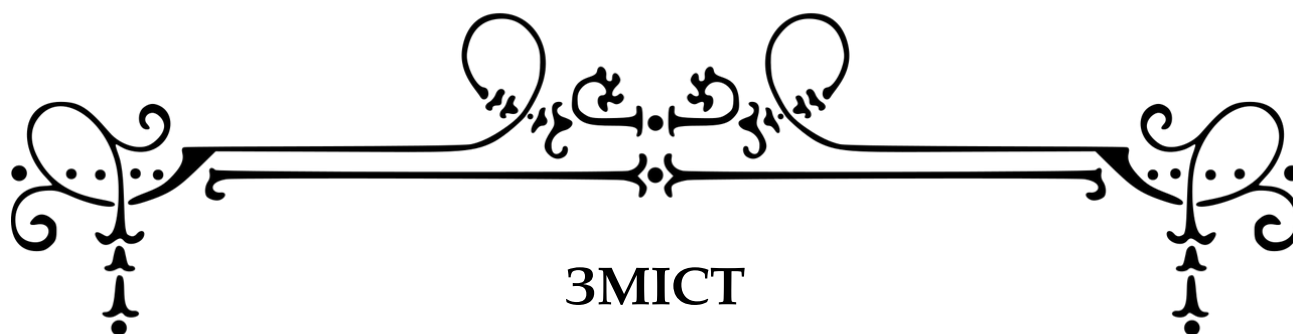
ISBN 978-617-552-796-2

УДК: 616.33-002.44+615.451.1+615.832.98

© Гладких Ф.В., Кошурба І.В.,

Лядова Т.І., Чиж М.О., Мавєєнко М.С.

© ХНУ імені В.Н. Каразіна



	ПЕРЕДМОВА.....	5
Розділ 1	СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА ТА ПІДХОДИ ДО ГАСТРОПРОТЕКЦІЇ	7
Розділ 2	УЛЬЦЕРОГЕННІСТЬ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ (НПЗЗ): ВІД РОЗУМІННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ДО РОЗРОБКИ НОВИХ СТРАТЕГІЙ ПРЕВЕНЦІЇ	26
	2.1 Сучасне уявлення про патогенез НПЗЗ- індукованої езофагогастроентероколонопатії.....	31
	2.2 Підходи до послаблення ультцерогенної дії НПЗЗ: досягнення, невирішені питання та шляхи оптимізації.....	47
	2.2.1 Інтеграція газоподібних молекул у структуру НПЗЗ.....	49
	2.2.2 Модифікація НПЗЗ наночастинками металів.....	51
	2.2.3 Модуляція «ефекторних функцій» аферентних терміналів <i>n. vagus</i>	53
	2.2.4 Комбіновані НПЗЗ з гастро- та/або ентеропротекторними препаратами.....	55
	2.3 Антиультцерогенна дія засобів біологічної терапії.....	58
Розділ 3	НЕЙРОФІЗІОЛОГІЯ ГАСТРОПРОТЕКЦІЇ: ФОКУС НА АГОНІСТИ ВАНІЛОЇДНИХ РЕЦЕПТОРІВ (TRPV1)	63

Розділ 4	КРІОЕКСТРАКТ ПЛАЦЕНТИ (КЕП) – ВІТЧИЗНЯНИЙ БІОТЕХНОЛОГІЧНИЙ ЗАСІБ З ПОЛІВЕКТОРНИМ МЕХАНІЗМОМ ДІЇ	80
4.1	Терапевтичні властивості плаценти: імуномодуляція та регенерація.....	81
4.2	Технологія одержання КЕП.....	89
Розділ 5	ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВИРАЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ	93
5.1	Макроскопічна оцінка впливу КЕП на стан слизової оболонки шлунка на моделі спиртово- преднізолонової виразки.....	101
5.2	Характеристика противиразкової активності КЕП на моделі стресової виразки шлунка.....	107
5.3	Оцінка антиульцерової активності КЕП на моделі серотонін-індукованої виразки шлунка...	122
5.4	Дослідження гастропротекторної дії КЕП на моделі хронічної оцтовокислої виразки шлунка..	129
5.5	Вивчення впливу КЕП на стан шлункової секреції після стовбурової кріоденервації шлунка.....	131
Розділ 6	ІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕДРАКОВИХ ЗМІН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА	138
6.1	Аутоімунні захворювання та рак шлунка: патогенетичні паралелі.....	141
6.2	Імунологічні механізми підтримки гомеостазу слизової оболонки шлунка.....	144
6.3	Сучасне бачення патогенезу аутоімунного гастриту.....	145
6.4	Роль інфекції <i>H. pylori</i> в імунологічних змінах у слизовій оболонці шлунка.....	151
	УЗАГАЛЬНЕННЯ.....	153
	СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	162
	ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	205



ПЕРЕДМОВА

Виразкова хвороба (ВХ) займає одне з провідних місць у загальній структурі захворювань органів травлення. Поширеність цієї патології серед загальної популяції на сьогодні варіюється від 5,0% до 10,0%, що свідчить про її значущість як медичної та соціальної проблеми. Рівень смертності від ВХ коливається від 6,0 до 9,7 випадків на 100 тис. населення, що є підтвердженням серйозності наслідків цього захворювання [138, 141].

Протягом останніх десятиліть спостерігається тенденція до зниження захворюваності на ВХ, що, безумовно, пов'язано з відкриттям ролі інфекції *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у розвитку цього захворювання. Дослідження, які були здійснені в цій галузі, дозволили суттєво змінити підходи до лікування та профілактики ВХ, зокрема, завдяки використанню антибіотикотерапії для ерадикації цього мікроорганізму. Проте варто зазначити, що, попри позитивну динаміку щодо зменшення випадків захворювання, частота ускладнень, які виникають на тлі ВХ, не демонструє подібної тенденції. Ускладнення ВХ, зокрема, перфорація виразки, кровотечі та стенозування пілоричного відділу шлунка, залишаються значною проблемою, що вимагає термінового медичного втручання та може призвести до серйозних ускладнень, а в деяких випадках – до летальних наслідків [38].

На сучасному етапі розвитку медицини ВХ розглядають як поліетіологічне, генетично та патогенетично неоднорідне захворювання. Така багатофакторність розвитку ВХ зумовлює

складність її діагностики, лікування та профілактики. Серед основних етіопатогенетичних механізмів, що беруть участь у розвитку ВХ, виділяють ацидопептичний фактор, інфекцію, викликану *H. pylori*, а також імунологічні та метаболічні порушення, які суттєво впливають на перебіг захворювання та його ускладнення [48].

Важливо підкреслити, що ВХ є хронічним захворюванням з рецидивуючим перебігом, що вимагає тривалого лікування та спостереження за пацієнтами. Згідно з VI Маастрихтським консенсусом/Флорентійським консенсусом з лікування інфекції *H. pylori* (2022 р.), для ефективного контролю над ВХ необхідно застосовувати курсове лікування з використанням антисекреторних препаратів і засобів для ерадикації *H. pylori*. Спільним для всіх схем ерадикації є інгібітори протонної помпи (ІПП), які є основним засобом при захворюваннях, пов'язаних із підвищеною кислотністю. З моменту появи омепразолу в 1989 р., ІПП стали незамінними при гастритах, гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі та ВХ. Крім ІПП, до лікарських засобів для ерадикації *H. pylori* належать препарати колоїдного вісмуту, похідні нітроімідазолів (метронідазол) та антибактеріальні препарати, такі як амоксицилін і кларитроміцин [12, 232, 260, 287].

Однак, існуючі схеми лікування ВХ не завжди враховують індивідуальні особливості пацієнтів, що може знижувати ефективність терапії та підвищувати ризик побічних ефектів. Протокольні препарати, хоч і ефективні, мають побічні ефекти, такі як порушення мікробіому шлунково-кишкового тракту (ШКТ), алергічні реакції та розвиток стійкості до антибіотиків. Це вимагає пошуку персоналізованих підходів до лікування для мінімізації побічних ефектів і поліпшення результатів терапії. Потрібні подальші дослідження для розробки оптимальних терапевтичних стратегій з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнтів.



СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА ТА ПІДХОДИ ДО ГАСТРОПРОТЕКЦІЇ

В основі виникнення ВХ лежить пошкодження слизової оболонки (СО) шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що спричиняє формування дефекту, який може поширюватися на підслизову або власну м'язову пластинку. Такі дефекти локалізуються здебільшого в шлунку або в проксимальному відділі дванадцятипалої кишки (ДПК) [175]. Огляд епідеміологічних даних щодо ускладнень, які виникають при ВХ, свідчить про те, що найпоширенішим ускладненням є виразкова кровотеча. Частота таких кровотеч серед загальної популяції коливається в межах від 0,02% до 0,06%, при цьому середньозважена 30-денна смертність від виразкової кровотечі становить 8,6%. Зазначено, що кровотечі є найбільш розповсюдженим проявом ВХ, що підтверджує актуальність цієї проблеми в клінічній практиці.

Крім того, частота перфорацій, що виникають у результаті ВХ, варіює від 0,004% до 0,014%, а середньозважена 30-денна смертність серед пацієнтів із перфорацією виразки складає 23,5%. Хоча перфорація зустрічається значно рідше порівняно з кровотечами, співвідношення випадків перфорації до кровотечі в межах 1:6 свідчить про те, що перфорація є однією з основних причин розвитку серйозних клінічних ускладнень.

Варто зазначити, що перфорація є найпоширенішим показанням до проведення екстреної хірургічної операції і є відповідальною за приблизно 40,0% усіх летальних випадків, пов'язаних з ВХ [225].

До факторів ризику розвитку ВХ належать різноманітні генетичні, інфекційні, фізіологічні та зовнішні чинники, які можуть сприяти розвитку патологічних змін в СО ШКТ. Одним із основних факторів ризику є інфікування *H. pylori*, що вважається одним з головних етіологічних агентів, здатних спричиняти виразкові ураження ШКТ. Важливу роль також відіграє стать пацієнта, оскільки захворювання частіше зустрічається у чоловіків, порівняно з жінками. Крім того, генетична схильність є значущим фактором розвитку ВХ, оскільки відзначено, що в осіб з родинною історією захворювання спостерігається підвищена кількість парієтальних клітин у слизовій оболонці шлунка (СОШ), що сприяє збільшеній секреції кислоти і підвищеній схильності до розвитку виразок.

До інших факторів, які можуть сприяти розвитку ВХ, відносяться гіперпродукція пепсиногену та гастрину, а також підвищена чутливість парієтальних клітин до гастрину, що веде до посиленої секреції шлункової кислоти. Спостережено також, що група крові 0I і Rh-позитивний фактор можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розвитку виразкових захворювань, що підтверджує значущість генетичних та імунологічних особливостей організму в патогенезі цього захворювання.

Інші фактори ризику включають знижену активність α 1-антитрипсину, α 2-макроглобуліну, а також дефіцит важливих глікопротеїнів і секреторного імуноглобуліну А, що може знижувати захисні функції СОШ та підвищувати її сприйнятливість до ушкоджень. Важливим є також дефіцит лужної фосфатази і холінестерази, які є частинами механізмів захисту організму від агресивних факторів.

Не менш важливими є порушення моторики гастродуоденальної зони (ГДЗ), зокрема підвищений тонус блукаючого нерва (*n. vagus*), що може сприяти застою в шлунку і підвищенню кислотності, і також стимулювати розвиток виразок. Куріння, психоемоційні стреси та розлади харчової поведінки є важливими зовнішніми чинниками, які можуть погіршувати перебіг захворювання та сприяти його прогресуванню.

Вживання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), глюкокортикостероїдів та резерпіну також є чинниками, які можуть викликати або загострювати ВХ, оскільки ці препарати мають здатність знижувати захисні механізми СОШ. Крім того, дефіцит харчування, особливо у разі недостатності вітамінів та мікроелементів, може сприяти розвитку ВХ, а вікові зміни, зокрема зниження рівня простагландинів (ПГ) з віком, також мають значення у підвищенні ризику розвитку цього захворювання.

Таким чином, фактори ризику розвитку ВХ є багатоаспектними і включають як генетичні, так і екологічні, фізіологічні та медичні чинники, що взаємодіють між собою, збільшуючи ймовірність виникнення цього захворювання [211, 225].

Вказані фактори ризику розвитку ВХ знижують захисні властивості СОШ. Наприклад, дефіцит ПГ порушує секрецію цитопротекторних бікарбонатів, що нейтралізують кислоту, та знижує кровообіг у СО, погіршуючи її регенерацію. Це сприяє розвитку виразок. Крім того, поліморфізм гена інтерлейкіну 1 β (ІЛ-1 β) знижує його продукцію в СОШ, що ослаблює захисні реакції організму на подразники, зокрема на *H. pylori* і підвищену кислотність, збільшуючи ризик виразок і ускладнень [40, 53, 257].

Основні теорії патогенезу ВХ наведено в табл. 1.

Основні теорії патогенезу ВХ [48, 51, 123, 160, 235].

№ з/п	Теорія	Дослідник, рік	Зміст теорії
-1-	-2-	-3-	-4-
1.	Теорія циркуляції	John Hunter 1772 [104]	Шлункова кислота нейтралізується шляхом постійної циркуляції лужної крові в тканинах
2.	Теорія ішемії	Rudolf Virchow 1853 [41]	Наявність або відсутність у СОШ кінцевих артерій, спазм чи тромбоз яких є причиною локалізованої виразки
3.	Теорія травлення	Heinrich Quincke 1882 [37]	ВХ спричинена протеолітичною дією пепсину та корозійною дією шлункової кислоти
4.	Немає кислоти – немає ВХ	Dragutin Schwartz 1910 [57]	Гіперсекреція шлункової кислоти є причиною ВХ
5.	Нервова теорія	Ernst Bergmann 1913 [14]	Порушення нейромедіаторів у центральній нервовій системі є причиною ВХ
6.	Функціонально-механічна теорія	Ludwig Aschoff 1918 [121]	Розтирання їжі при її проходженні через вузький пілоричний відділ шлунка спричиняє ВХ
7.	Теорія запалення	Georg Ernst Konjetzny 1923 [162]	Хронічний гастрит і дуоденіт викликають ВХ шлунка і ДПК

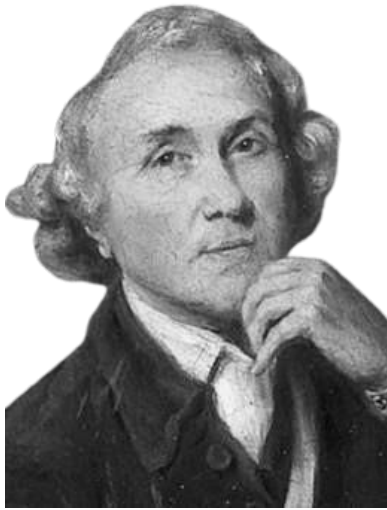
-1-	-2-	-3-	-4-
8.	Теорія психосоматики	Franz Gabriel Alexander 1943 [4]	Причиною ВХ є соціальні, психологічні та поведінкові фактори
9.	Теорія стресу	Hans Selye 1950 [39]	Причиною ВХ є стрес, викликаний рисами особистості, соціальними та природними подіями
10.	Теорія балансу	Harry Shay, David Sun 1963 [214]	ВХ є результатом дисбалансу захисних і агресивних факторів у верхніх відділах ШКТ
11.	Кортико-вісцеральна теорія	Konstantyn Bykov, Ivan Kurtsin 1966 [112]	Порушення збуджувальних і гальмівних процесів у корі головного мозку є причиною ВХ
12.	Механізм подвійного обмеження	Minoru Oi, 1966 [48]	ВХ являє собою поєднання дії анатомічних та функціональних факторів
13.	Теорія <i>H. pylori</i>	Barry Marshal, Robbin Warren 1988 [261]	ВХ є інфекційним захворюванням, спричиненим <i>H. pylori</i>



Konstantyn Bykov
(1886–1959)



Ivan Kurtsin
(1907–1982)



John Hunter
(1728–1793)



Rudolf Virchow
(1821–1902)



Heinrich Quincke
(1842–1922)



Dragutin Schwartz
(1868–1917)



Ernst Bergmann
(1836–1907)



Ludwig Aschoff
(1866–1942)



Georg Ernst Konjetzny
(1880–1957)



Franz Gabriel Alexander
(1891–1964)



Hans Selye
(1907–1982)



Barry Marshal
(1951 р.н.)



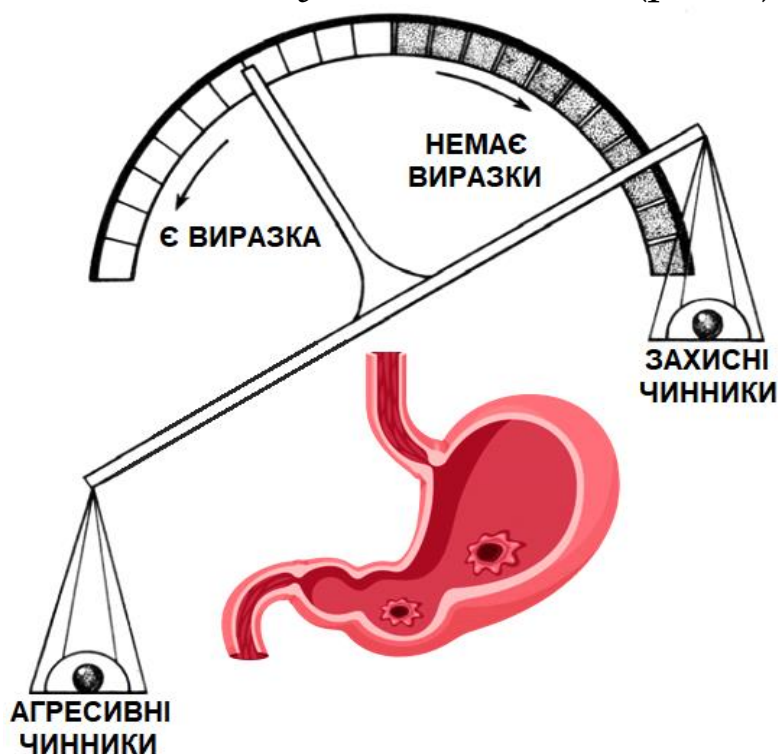
Robbin Warren
(1937–2024)

Рис. 1. Автори теорій патогенезу ВХ

Зростання поширеності та вірулентності інфекції *H. pylori* наприкінці XIX ст. розглядається як один з основних чинників збільшення захворюваності на ВХ саме в той період [71]. *H. pylori* – це грамнегативна спіральна мікроаерофільна бактерія, яка має здатність колонізувати антральний відділ і тіло шлунка людини, успішно виживаючи в умовах низької концентрації кисню та високої кислотності середовища. Вона забезпечує своє існування в таких суворих умовах використовуючи механізми, які включають кислотостійкість і фактори колонізації. Зокрема, *H. pylori* здатна створювати навколо себе захисну оболонку з кислотонейтралізуючих речовин завдяки ферменту уреазі, що розщеплює сечовину до аміаку і вуглекислого газу, нейтралізуючи шлункову кислоту та створюючи більш сприятливе середовище для свого існування [166].

Роль *H. pylori* в патогенезі ВХ вперше була науково обґрунтована в 1983 р. дослідниками **Marshall B.J. та Warren J.R.** (рис. 1), які довели безпосередній зв'язок між інфікуванням цією бактерією і розвитком пептичних виразок шлунка та ДПК [261].

Загальноновизнаною на сьогодні є концепція дисбалансу між факторами агресії та захисними властивостями СО, як передумова розвитку ВХ. Цю концепцію наочно ілюструють «ваги», запропоновані *Shay H. та Sun D.C.* (рис. 2). [214].



ФАКТОРИ «АГРЕСІЇ»

- НСІ та її гіперпродукція
- пепсиноген та пепсин
- збільшення питомої ваги парієтальних клітин
- гіперпродукція гастрину
- порушення евакуації вмісту зі шлунка та ДПК
- інфекція *H. pylori* та ін.

ФАКТОРИ «ЗАХИСТУ»

- продукція та якісний склад захисного слизу СО
- секреція бікарбонатів
- регенераторна активність епітеліальних клітин СО
- адекватне кровопостачання СО, достатній вміст ПГ та ін.

Рис. 2. Співвідношення факторів «агресії / захисту» у патогенезі виразкової хвороби [214]

На сьогодні відомо, що близько 50% населення планети інфіковані *H. pylori* в різних регіонах світу. Однак, незважаючи на таку високу поширеність інфекції, лише у 10–20% інфікованих розвивається ВХ. Це свідчить про те, що на розвиток ВХ впливають не лише наявність бактерії, а й інші чинники, такі як генетична схильність, фактори середовища, порушення імунної відповіді організму [71].

Механізм, за допомогою якого *H. pylori* індукує розвиток різноманітних уражень СОШ та ДПК, залишається недостатньо дослідженим. Проте відомо, що інфекція *H. pylori* може призводити до змін у секреції шлункового соку, які залежать від типу впливу бактерії на функцію парієтальних клітин шлунка. *H. pylori* здатна спричиняти як гіпохлоргідрію, так і гіперхлоргідрію, що, в свою чергу, визначає характер і тип пептичної виразки. Серед основних молекул, що беруть участь у патогенезі цієї інфекції, слід виділити цитокіни, які можуть пригнічувати активність парієтальних клітин шлунка. Однак, *H. pylori* також здатна безпосередньо впливати на активність α -субодиниці H^+/K^+ -АТФ-ази, що спричиняє порушення кислотно-основного балансу в шлунку. Додатково бактерія активує сенсорні нейрони пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP), який взаємодіє з соматостатином, а також може пригнічувати вироблення гастрину, що врешті-решт сприяє посиленню секреції гістаміну і підвищенню вироблення HCl [138].

Варто зазначити, що інфекція *H. pylori* має різну поширеність серед хворих на ВХ шлунка, зокрема у пацієнтів з перфорованими виразками може коливатися від 1% до 90%. Однак, навіть за відсутності інфекції *H. pylori* виразки можуть розвиватися, що свідчить про наявність інших механізмів і факторів ризику розвитку захворювання [108, 225]. Хоча ефективна ерадикація *H. pylori* залишається основним методом лікування та запобігання рецидивів ВХ, зростаюча проблема стійкості до антибактеріальних лікарських засобів стала глобальним викликом для медичної спільноти. Це створює

значні труднощі у лікуванні інфекцій та вимагає пошуку нових підходів до терапії та профілактики цього захворювання.

При раціональному лікуванні виразка може загоюватися у 80,0–90,0% пацієнтів. Однак стійкий результат спостерігається лише у 35,0–40,0% випадків, що вказує на певні труднощі у досягненні повного вилікування, навіть при застосуванні стандартних методів терапії [124]. Медикаментозне лікування ВХ включає використання лікарських засобів (ЛЗ) трьох основних груп:

- (1) антисекреторні препарати;
- (2) ЛЗ для ерадикації *H. pylori*;
- (3) засоби, які покращують бар'єрні властивості СО.

Кожна з цих груп має свою специфіку застосування та ефективність, що підтверджується численними клінічними дослідженнями та науковими даними.

Серед антисекреторних препаратів найбільш поширеним є використання блокаторів H_2 -рецепторів гістаміну, таких як циметидин, ранітидин, фамотидин та інші, які блокують гістамінові рецептори на парієтальних клітинах шлунка, зменшуючи секрецію шлункової кислоти. Також застосовуються ІПП, зокрема омепразол, лансопразол, пантопразол та інші, які блокують фермент, відповідальний за вироблення шлункової кислоти, тим самим знижуючи рівень кислотності в шлунку. Крім того, для корекції кислотно-основного балансу часто використовуються антациди, такі як альмагель, фосфалюгель, маалокс та інші, які нейтралізують надмірну кислоту в шлунку, забезпечуючи тимчасове полегшення симптомів. Антагоністи гастринових рецепторів, такі як проглумід і мілід, також можуть бути корисними у разі необхідності зниження секреції кислоти, а адсорбенти, наприклад, ентеросгель, допомагають у зв'язуванні токсичних продуктів обміну і знижують вплив шлункових кислот на СОШ.

До групи лікарських засобів, що використовуються для ерадикації *H. pylori*, відносяться препарати колоїдного вісмуту субцитрату (де-нол, гастронорм), які мають антисептичні властивості і захищають СОШ від ушкоджень. Похідні нітроімідазолів, зокрема метронідазол, ефективні для боротьби з бактеріями, що викликають інфекцію, тоді як антибактеріальні препарати, такі як амоксицилін і кларитроміцин, використовуються в комбінаціях для забезпечення високої ефективності ерадикації. Зазначені препарати відіграють ключову роль у лікуванні інфекції *H. pylori*, яка є основним чинником розвитку ВХ.

Для покращення захисних властивостей СОШ використовують різні лікарські засоби, які стимулюють вироблення слизу та підвищують стійкість СО до шлункових кислот. Одним з таких засобів є карбеноксолон, що стимулює секрецію слизу, а також препарати простагландинів, такі як мізопростол і ребаміпід, які не тільки збільшують слизоутворення, але й стимулюють кровопостачання СО. Плівкоутворюючі засоби, зокрема сукральфат і де-нол, утворюють захисну плівку на поверхні СО, що захищає її від шкідливого впливу кислоти та інших агресивних факторів. Застосування цих препаратів сприяє загоєнню виразок і запобігає розвитку нових уражень СО.

Таким чином, для успішного лікування ВХ та ерадикації *H. pylori* необхідно комплексне застосування лікарських засобів, яке включає антисекреторні препарати, антибактеріальні засоби та засоби, що покращують бар'єрні властивості СОШ. Вибір конкретних препаратів і схем лікування має ґрунтуватися на індивідуальних особливостях пацієнта, таких як вік, супутні захворювання та наявність ускладнень, які можуть впливати на ефективність терапії [138].

До противиразкової терапії також включають широкий спектр ЛЗ, що мають гастропротекторну дію та сприяють відновленню СОШ. Серед таких препаратів особливе місце

займають антиоксиданти, такі як мексидол, гіпоксен та інші, які допомагають нейтралізувати вільні радикали та знижують окиснювальний стрес, що є важливим фактором у розвитку виразкових уражень. Крім того, репаратанти, такі як солкосерил та актовегін, мають здатність сприяти загоєнню шлункових виразок, активуючи процеси регенерації тканин та покращуючи мікроциркуляцію в уражених ділянках. Вітаміни, зокрема токоферолу ацетат (вітамін Е), мають антиоксидантні властивості, захищають клітини шлунка від ушкодження та сприяють їх відновленню. Спазмолітики, такі як дротаверин і пірензепін, застосовуються для зменшення спазмів шлункових м'язів, що може знизити біль і дискомфорт, пов'язаний із виразковими захворюваннями. Препарати анаболічної дії, такі як метилурацил і месалазин, використовуються для стимулювання регенерації тканин та покращення локальної імунної відповіді. Всі ці засоби мають своєрідні механізми дії, які в комплексі допомагають підвищити ефективність лікування ВХ та запобігти її рецидивам [208, 240].

Для лікування інфекції *H. pylori* розроблено різні схеми комбінованої терапії, які включають ІПП та протимікробні засоби. Такі режими можуть включати потрійну терапію, квадротерапію з вісмутом, послідовну терапію та супутню терапію (квадротерапія без вісмуту). Кожен з цих методів лікування має свою специфіку та ефективність, і вибір відповідної схеми залежить від клінічної ситуації, зокрема від наявності стійкості *H. pylori* до певних антибіотиків. Згідно з Положенням VI Маастрихтського консенсусу (2022 р.), ефективність схем лікування повинна досягати рівня ерадикації не менше 80,0%, що є мінімально прийнятним рівнем для забезпечення успішного лікування інфекції [159].

У консенсусі також вказано, що рівень ерадикації, який досягає 95,0–100,0%, оцінюється як «А» або відмінний, що свідчить про високу ефективність терапії. Рівень ерадикації 90,0–95,0% оцінюється як «В» або хороший, що також є задовільним результатом. Рівень ерадикації 85,0–89,0%

класифікується як «С» або задовільно, що вказує на необхідність додаткових коригувальних заходів для поліпшення результатів лікування. Рівень 81,0–84,0% оцінюється як «D» або погано, що вказує на потребу у перегляді терапевтичних стратегій або додаткових лікувальних заходів. Останній рівень – $\leq 80,0\%$ – визначається як «F» або неприйнятно, що свідчить про недостатню ефективність лікування і вказує на необхідність значних змін у підходах до терапії [276].

Таким чином, досягнення високої ефективності в лікуванні інфекції *H. pylori* є важливим компонентом терапії ВХ, оскільки недостатня ерадикація може призвести до рецидивів захворювання та розвитку ускладнень. Вибір схеми лікування має базуватися на аналізі чутливості бактерії до антибіотиків та загальному стані пацієнта, що дозволяє забезпечити максимально ефективний і безпечний результат терапії.

Перша ефективна антихелікобактерна терапія була введена у 1980-х роках та складалася з комбінації вісмуту, тетрацикліну та метронідазолу, яку застосовували протягом двох тижнів [138, 221]. Стандартна терапія першої лінії – це потрійна терапія, що складається з ІПП та двох антибіотиків, таких як кларитроміцин та амоксицилін або метронідазол, які застосовують протягом 7–14 днів (табл. 2) [138, 158].

Схеми ерадикації *H. pylori* та їх ефективність [2]

Тип	ТРИВАЛІСТЬ	ЕФЕКТИВНІСТЬ
ПЕРША ЛІНІЯ [158]		
Стандартна потрійна терапія: ІПП + два антибіотики (кларитроміцин + метронідазол або амоксицилін)	7-14 днів	70,0-85,0%
ДРУГА ЛІНІЯ [29, 219]		
Вісмутівмісна квадротерапія: ІПП + сіль вісмуту + тетрациклін + метронідазол	14 днів	77,0-93,0%
Супутня терапія не на основі вісмуту: ІПП + кларитроміцин + амоксицилін + метронідазол	14 днів	75,0-90,0%
Потрійна терапія левофлораксацином: ІПП + амоксицилін + левофлораксацин	14 днів	74,0-81,0%
РЕЖИМИ ПОРЯТУНКУ [70]		
Потрійна терапія на основі рифабутину: ІПП + рифабутин + амоксицилін	10 днів	66,0-70,0%

Зі зростанням поширеності резистентності до антибіотиків, зокрема до кларитроміцину, протягом останніх 10–15 років спостерігається значне зниження ефективності традиційної потрійної терапії для ерадикації *H. pylori*. Це явище спричинило необхідність перегляду підходів до лікування інфекції, оскільки антибіотикорезистентність значно ускладнює досягнення бажаного результату терапії. Наразі тестування на антимікробну чутливість не завжди доступне в клінічній практиці, важливим кроком є вибір терапії першої лінії на основі даних про місцеву поширеність резистентності до антибіотиків. Зокрема, схеми лікування, що містять кларитроміцин, повинні бути відмінені в регіонах, де рівень місцевої резистентності до цього препарату перевищує 15,0%. Це дозволяє значно підвищити шанси на успішну ерадикацію *H. pylori* і зменшити ризик рецидивів інфекції [56, 138].

Враховуючи цей фактор, важливо зазначити, що ефективність ерадикації можна значно покращити шляхом застосування високих доз ІПП та збільшення тривалості терапії до 14 днів. Це дозволяє досягти значного зниження кислотності шлунку та створення сприятливих умов для дії антибактеріальних препаратів, які в свою чергу підвищують ймовірність успішної ерадикації *H. pylori* [49].

Терапія другої лінії призначається, коли схема першої лінії не дає бажаного результату. Вона не повинна включати метронідазол або кларитроміцин, оскільки ці препарати часто не є ефективними через розвиток резистентності у *H. pylori*. Як альтернатива, застосовується потрійна терапія з левофлораксацином, що включає ІПП, амоксицилін та левофлораксацин. Це забезпечує ерадикацію на рівні 74,0–81,0%, що є задовільним результатом для другої лінії лікування [29]. Однак у разі попереднього лікування першою лінією за схемою на основі кларитроміцину, оптимальним варіантом є квадротерапія з вісмутом. Така схема відзначає показники ерадикації в межах 77,0–93,0%, що є значно вищим результатом порівняно з іншими методами. Крім того, застосування схеми подвійної терапії з високими дозами амоксициліну та ІПП

також є ефективним, оскільки *H. pylori* рідко розвиває стійкість до амоксициліну, що робить цей підхід більш перспективним [31, 219].

Незважаючи на наявність розроблених рекомендацій щодо вибору правильної схеми лікування, варто зазначити, що у 5,0–10,0% хворих спостерігається персистуюча інфекція *H. pylori*, навіть після проведення двох курсів терапії. Найпоширенішими причинами неефективності лікування є недостатня прихильність пацієнтів до терапії та резистентність *H. pylori* до одного або кількох антибіотиків, і це підкреслює важливість проведення тестування на чутливість до антибіотиків. Такий підхід дозволяє визначити оптимальну терапевтичну стратегію та мінімізувати ризик неефективного лікування, яке є критично важливим для запобігання рецидивам інфекції та розвитку ускладнень [138].

Якщо принаймні три рекомендовані варіанти виявилися безуспішними, однією із загальноприйнятих схем порятунку є потрійна терапія на основі рифабутину (ІПП, рифабутин та амоксицилін) протягом 10 днів із рівнем ерадикації 66,0–70,0% [70], але слід враховувати такі побічні ефекти рифабутину, як мієлотоксичність [67].

Рекомендації щодо лікування інфекції *H. pylori* 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 – 2010 р.

Маастрихт V – 2016 р.

Маастрихт VI – 2022 р.

та відрізняється в різних географічних регіонах, оскільки рівень резистентності *H. pylori* до амоксициліну, кларитроміцину, метронідазолу, левофлораксацину та ін. антибактеріальних ЛЗ різниться територіально [158] (табл. 3).

Таблиця 3

**Поширеність антибіотикорезистентності *H. pylori*
до кларитроміцину, метронідазолу та левофлораксацину
за регіонами (дані Всесвітньої організації охорони здоров'я),
% (95% ДІ) [207, 276]**

Рік	Амокси- цилін	Кларитро- міцин	Метроні- дазол	Левофлор- сацин	Кларитроміцин +Метронідазол
<i>Регіон Америки</i>					
2008 р.	–	11 (3–19)	26 (10–42)	–	–
2011 р.	–	9 (2–15)	21 (13–33)	11 (5–16)	–
2016 р.	8 (3–13)	20 (12–28)	29 (0–59)	19 (11–27)	–
<i>Регіон Східного Середземномор'я</i>					
2008 р.	–	29 (18–39)	57 (47–68)	12 (4–20)	2 (0–5)
2011 р.	–	25 (12–38)	67 (56–68)	32 (12–51)	20 (4–37)
2016 р.	14 (10– 18)	32 (24–41)	60 (49–71)	24 (6–41)	14 (8–21)
<i>Європейський регіон</i>					
2008 р.	–	28 (24–32)	38 (33–43)	15 (12–18)	15 (10–20)
2011 р.	–	23 (20–27)	33 (25–40)	13 (9–17)	12 (8–15)
2016 р.	0 (0–0)	28 (25–31)	46 (34–58)	12 (8–15)	23 (11–36)
<i>Регіон Південно-Східної Азії</i>					
2008 р.	–	13 (4–22)	99 (98– 100)	–	–
2011 р.	–	0 (0–4)	63 (57–68)	5 (3–11)	–
2016 р.	12 (6–17)	21 (1–42)	53 (30–77)	29 (16–42)	–
<i>Західно-тихоокеанський регіон</i>					
2008 р.	–	32 (16–47)	52 (29–76)	12 (8–17)	4 (2–6)
2011 р.	–	34 (25–43)	54 (44–64)	16 (13–20)	8 (5–11)
2016 р.	1 (1–1)	35 (30–40)	57 (52–62)	31 (27–36)	14 (11–17)

Зважаючи на географічні різниці у чутливості до антибактеріальних ЛЗ запропоновано альтернативні схеми лікування для різних територій: Азійсько-Тихоокеанського регіону, країн, що розвиваються, Європи та Сполучених Штатів Америки (табл. 4).

Слід зазначити, що схеми лікування першої лінії та лікування невідкладної допомоги, загалом подібні (див. табл. 3). Спільними для всіх схем ерадикації *H. pylori* виступають ІПП. З моменту появи омепразолу у 1989 р. ІПП стали основним засобом лікування захворювань, пов'язаних із кислотністю шлунка. У порівнянні з попередніми препаратами, такими як блокатори H_2 -рецепторів гістаміну, синтетичні аналоги простагландинів і антихолінергічні препарати, ІПП продемонстрували постійну переносимість пацієнтами, чудову безпеку та загалом кращу здатність пригнічувати кислоту, ніж попередні препарати [229]. Проте, тривале пригніченням секреції шлункової кислоти ІПП дозволяє мікробним патогенам колонізувати верхні відділи ШКТ, що спричиняє підвищення ризику кишкових інфекцій, таких як *Salmonella* та *Campylobacter*, а також позалікарняної пневмонії [140, 226]. Саме через побічні ефекти ЛЗ для лікування ВХ викликає зацікавленість можливість застосування засобів біологічної терапії, джерелами яких виступають мікроорганізми, органи та тканини рослинного або тваринного походження, клітини або рідини (у тому числі кров та плазми) людського або тваринного походження та біотехнологічні клітинні конструкції [31].

Таблиця 4

Схеми лікування інфекції *H. pylori* у різних географічних регіонах [276]

Лінія	Азійсько-Тихоокеанський регіон [58]	Країни, що розвиваються [268]	Європа [157]	Сполучені Штати Америки [32]
I	Потрійна терапія (ІПП+КЛА+АМО/МЕТ)	Потрійна терапія (ІПП+КЛА+АМО/ФУР)	Потрійна терапія (режим з ІПП+КЛА)	Потрійна терапія (ІПП+КЛА+АМО/МЕТ)
	Четверна терапія з ВСМ (ІПП+ВСМ+МЕТ+ТЕТ)	Четверна терапія (ІПП+КЛА+АМО+ВСМ/МЕТ або ІПП+ВСМ+МЕТ+ТЕТ)	Четверна терапія з ВСМ (при високій стійкості до КЛА)	Четверна терапія з ВСМ (ВСМ+МЕТ+ТЕТ+РАН)
		Послідовна терапія (ІПП+АМО та ІПП+КЛА+НД)	Послідовна терапія (при високій стійкості до кларитроміцину)	Послідовна терапія (ІПП+АМО та ІПП+КЛА+ТІМ)
II	Четверна терапія з ВСМ (ІПП+ВСМ+МЕТ+ТЕТ)	Четверна терапія з ВСМ (ІПП+ ВСМ +ТЕТ+МЕТ/ФУР)	Четверна терапія з ВСМ	Четверна терапія з ВСМ (ІПП+ТЕТ+ВСМ+МЕТ)
	Потрійна терапія з ЛЕВ (ІПП+ЛЕВ+АМО)	Потрійна терапія з ЛЕВ (ІПП+ЛЕВ+ВСМ/ФУР/АМО)	Потрійна терапія з ЛЕВ	Потрійна терапія з ЛЕВ (ІПП+АМО+ЛЕВ)
	Потрійна терапія з РІФ (ІПП+РІФ+АМО)			
III	Потрійна терапія з РІФ (ІПП+РІФ+АМО)	Потрійна терапія з ЛЕВ або ФУР (ІПП+АМО+ЛЕВ/РІФ або ІПП+ФУР+ЛЕВ)	Керуючись тестуванням на антимікробну чутливість	

Примітки: АМО – амоксицилін, ВСМ – вісмут; КЛА – кларитроміцин, ФУР – фуразолідон, ЛЕВ – левофлуксацин, МЕТ – метронідазол; НД – нітронідазол, РАН – ранітидин; РІФ – ріфабутин, ТЕТ – тетрациклін; ТІМ – тимідазол.



УЛЬЦЕРОГЕННІСТЬ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ: ВІД РОЗУМІННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ДО РОЗРОБКИ НОВІТНІХ СТРАТЕГІЙ ПРЕВЕНЦІЇ

НПЗЗ щодня застосовують понад 30 млн осіб, а їх арсенал нараховує понад 80 препаратів та близько 1000 створених на їх основі лікарських форм [17]. Вони широко використовуються у багатьох сферах медицини та є однією з найбільш клінічно значущих груп лікарських засобів. Завдяки виразним протизапальному, знеболюючому, жарознижувальному та антиагрегантному ефектам НПЗЗ використовують для профілактики та лікування запальних захворювань сполучної тканини (ревматоїдний артрит, артроз, анкілозивний спондилоартрит, тендовагініт та ін.), больового синдрому (міалгія, артралгія, головний біль, післяопераційний біль, невралгія, дисменорея та ін.), профілактики тромбозів (гіперкоагуляційний синдром, тромбофлебіт та ін.), при лихоманці тощо. В останні роки також відзначено, що вони можуть бути ефективними для запобігання розвитку колоректального раку, раку підшлункової залози та стравоходу Баррета, що зумовлено їх антипроліферативним та проапоптичним ефектами [91, 99, 131]. Однак, при використанні НПЗЗ досить часто можуть виникати побічні реакції, найбільш поширеними з яких є ушкодження ШКТ

[193]. Саме тому на сьогодні група НПЗЗ залишається у фокусі уваги науковців.

Механізм дії НПЗЗ полягає у пригніченні синтезу ПГ з арахідонової кислоти (рис. 3) шляхом блокади ферменту циклооксигенази (ЦОГ) [20].

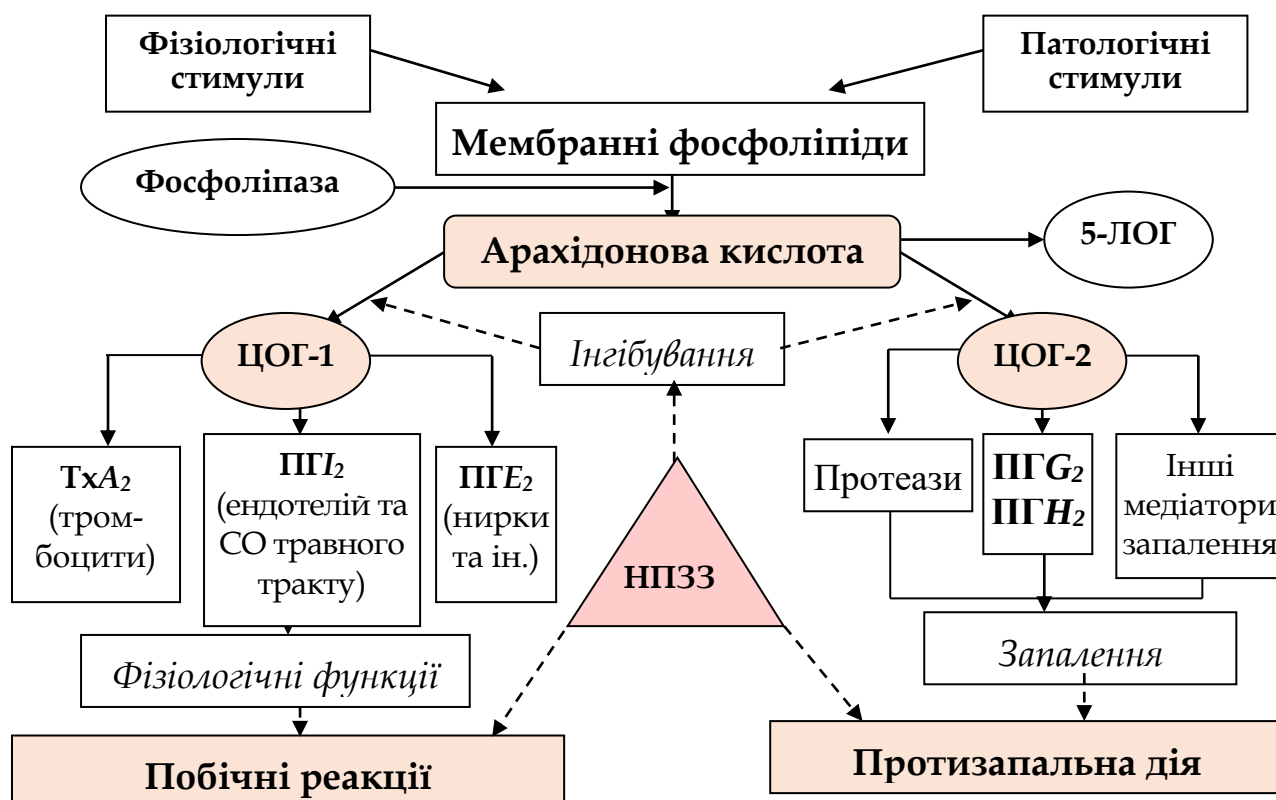


Рис. 3. Вплив НПЗЗ на ЦОГ-залежні процеси на прикладі протизапальної активності [20, 193]

ЦОГ є ключовим ферментом, що бере участь у метаболізмі арахідонової кислоти, здійснюючи перетворення її в різноманітні біологічно активні сполуки, зокрема ПГ. Залежно від клітинної локалізації та фізіологічних функцій, розрізняють три ізоформи ЦОГ: ЦОГ-1, ЦОГ-2 та ЦОГ-3, які виконують різні функції у регуляції синтезу ПГ та їх біологічній активності в організмі [23].

ЦОГ-1 є постійно активним ферментом, який знаходиться в клітинах різних органів і відіграє важливу роль у підтримці нормальної функціональної активності клітин. Це включає синтез тромбоксану A₂ (TxA₂) тромбоцитами, ПГ та простагліцинів (ПЦ) ендотеліальними клітинами, а також вироблення ПGE₂ клітинами нирок. Крім того, ЦОГ-1 бере участь у виробленні ПГ у клітинах СОШ, що є важливим для захисту СО від агресивних факторів, таких як кислота. Це забезпечує стабільний фізіологічний рівень ПГ, необхідний для виконання функцій регуляції судинного тону, тромбоутворення та підтримання цілісності СОШ та кишечника [259].

Нещодавно виявлено й третю ізоформу циклооксигенази – ЦОГ-3, що локалізується переважно в клітинах кори головного мозку та серця. Це відкриття розширює наше розуміння ролі ЦОГ в організмі, зокрема її участі в центральній регуляції температури та больових відчуттів. Інгібування ЦОГ-3 знижує рівень ПGE₂ в головному мозку, що є основним механізмом жарознижуючої та анальгезуючої дії препаратів, таких як парацетамол і метамізол натрію. Дія цих ліків, таким чином, зумовлена блокуванням центрального синтезу ПГ, що веде до зниження температури тіла і зменшення інтенсивності болю. Це підтверджує важливість ЦОГ-3 як мішені для терапевтичних стратегій у лікуванні різних захворювань, пов'язаних з підвищеною температурою і болем [55].

Більшість НПЗЗ мають здатність пригнічувати активність як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2 рівною мірою. Проте існують препарати, які селективно інгібують лише одну з цих ізоформ – переважно

ЦОГ-2. Така селективність зумовлює значну різницю у профілі побічних ефектів, зокрема в плані уражень СО ШКТ, що є однією з основних проблем при використанні традиційних НПЗЗ. Інгібування ЦОГ-1, яка відіграє важливу роль у захисті СОШ та кишечника, може призводити до розвитку гастропатій, виразок і кровотеч. В свою чергу, селективні інгібітори ЦОГ-2 мають значно менший вплив на ЦОГ-1, що дозволяє знижувати ризик таких ускладнень [23, 55, 259].

Індикатором селективності НПЗЗ є індекс селективності, який визначається через співвідношення інгібуючої активності на ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Чим менший цей індекс, тим вище селективність препарату щодо ЦОГ-2. Це означає, що НПЗЗ з низьким індексом селективності більшою мірою пригнічують ЦОГ-2, що забезпечує зниження запалення та болю з мінімальним впливом на шлунково-кишковий тракт.

Першим справжнім селективним інгібітором ЦОГ-2 став мелоксикам, розроблений у 80-х роках ХХ ст., ще до того, як було відкрито цей ізофермент. Це відкриття стало поштовхом до подальших досліджень і створення наприкінці 90-х років ХХ ст. підгрупи так званих коксибів, які є високоселективними інгібіторами ЦОГ-2. До цієї групи належать такі препарати, як рофекоксиб, целекоксиб, вальдекоксиб та інші. Ідея, закладена в розробку коксибів, полягала в тому, щоб створити препарати, які мають виражену протизапальну, жарознижувальну та анальгезуючу активність, не викликаючи при цьому побічних ефектів, властивих традиційним НПЗЗ, зокрема негативного впливу на СОШ та кишечника. Проте, з часом, з'ясувалося, що навіть у цих засобів можуть виникати серйозні побічні ефекти, особливо з боку серцево-судинної системи.

Онкологічне рандомізоване клінічне дослідження APPROVe було одним з важливих етапів у вивченні потенціалу рофекоксибу як препарату, здатного запобігати рецидивам аденоми товстої кишки. Це дослідження, яке повинно було тривати 3 роки, було припинено через несподіване виявлення небезпечних серцево-судинних ускладнень серед учасників.

У ході дослідження серед 2585 пацієнтів, які брали участь у випробуванні, було відзначено суттєве підвищення частоти інфарктів міокарда у групі пацієнтів, які приймали рофекоксиб. Частота цих ускладнень була в два рази вищою у порівнянні з групою, що отримувала плацебо: 45 випадків у групі рофекоксибу проти 25 у групі плацебо. Це виявлення стало причиною термінового припинення дослідження, оскільки з'ясувалося, що препарат не тільки не сприяв значному зниженню ризику рецидиву аденоми, але й викликав серйозні побічні ефекти з боку серцево-судинної системи.

Такий результат призвів до так званої «кризи коксибів», коли під сумнів потрапили всі інші селективні інгібітори ЦОГ-2, оскільки був встановлений серйозний ризик для здоров'я пацієнтів. У результаті рофекоксиб було вилучено з обігу, і це мало далекосяжні наслідки для подальших досліджень і застосування подібних препаратів. Вплив цієї «кризи» на фармацевтичну практику був значним, адже вона викликала перегляд не лише безпеки рофекоксибу, але й загальної концепції використання високоселективних інгібіторів ЦОГ-2. Багато клінічних експертів і лікарів почали з більшою обережністю підходити до призначення таких засобів, а також виникли нові рекомендації щодо контролю за серцево-судинним ризиком при використанні цих препаратів [189, 242, 245].

Спектр небажаних ефектів з боку ШКТ, що виникають внаслідок прийому НПЗЗ, є дуже широким і варіює від легкої диспепсії до більш серйозних уражень, таких як ерозії та пептичні виразки. Прийом НПЗЗ може призвести до різних патологічних змін на будь-якому рівні ШКТ, що включає як верхні, так і нижні його відділи. Відомо, що НПЗЗ асоційовані з ураженнями стравоходу, які проявляються у вигляді езофагопатії, а також з гастропатією (ушкодження шлунка), ентеропатією (порушення в тонкій кишці) і колонопатією (ушкодження товстої кишки) [47].

Езофагопатія, як правило, виникає при прийомі НПЗЗ, особливо у вигляді таблеток або капсул, які можуть подразнювати СО стравоходу. Це може призвести до симптомів, таких як печія, біль при ковтанні або дискомфорт за грудниною. Гастропатія проявляється різноманітними порушеннями СОШ, що включає як поверхневі пошкодження, так і більш серйозні ерозії та виразки, які можуть призвести до кровотеч. Ентеропатія зазвичай має менш виражену клінічну картину, але може проявлятися болями в животі, діареєю та іншими симптомами з боку тонкої кишки. Найбільш серйозними ускладненнями є колонопатії, які супроводжуються більшими кровотечами та ураженням товстої кишки, що потребує особливої уваги до пацієнтів, які довготривало приймають НПЗЗ [84, 111].

Ці побічні ефекти з боку ШКТ, зокрема при довготривалому прийомі НПЗЗ, вимагають ретельного контролю за станом пацієнтів, обґрунтованого вибору препарату, а також використання додаткових засобів для захисту СО ШКТ, таких як ІПП або антиациди [185].

2.1 Сучасне уявлення про патогенез НПЗЗ-індукованої езофагогастроентероколонопатії

Підґрунтям патологічних змін ШКТ при ульцерогенезі є порушення функціональної спроможності гастроінтестинального бар'єру, який виступає важливим елементом захисної системи організму. Гастроінтестинальний бар'єр є унікальним прикладом системи гістогематичних бар'єрів, у яких завдяки складним міжтканинним і міжклітинним коопераціям забезпечується інтенсивний селективний транспорт, а також потужний захист від впливу механічних, хімічних і біологічних факторів, таких як харчові компоненти, патогенні мікроорганізми і шкідливі речовини.

Система захисту СО ШКТ складається з трьох рівнів, кожен з яких відіграє важливу роль у підтримці цілісності і функціонування бар'єрної функції [186, 274].

Перший рівень – хімічний захист, що включає передепітеліальний бар'єр, який утворюється завдяки взаємодії слизового шару та бікарбонатів. Цей бар'єр ефективно нейтралізує агресивні компоненти, зокрема кислоту, що виробляється в шлунку. Бікарбонати, які продукуються клітинами СО, створюють лужне середовище, яке є своєрідним буфером, що запобігає пошкодженню клітин.

Другий рівень – клітинний захист, який забезпечується покривним епітелієм. Він формує фізичний бар'єр на шляху проникнення мікроорганізмів, токсичних речовин і механічних пошкоджень, створюючи непроникну поверхню для патогенних факторів. У цьому процесі важливу роль відіграють також різні механізми клітинної адгезії та відновлення пошкоджених епітеліальних клітин, що дозволяє забезпечити цілісність епітелію.

Третій рівень – тканинний субепітеліальний комплекс, що включає клітини та матрикс, які здійснюють регуляцію трофіки та підтримують функціонування покривного епітелію. Цей рівень забезпечує контроль за кінетикою епітеліальних клітин і реалізує механізми неспецифічного та специфічного імунного захисту організму. Важливими компонентами цього бар'єру є імунні клітини, такі як Т-лімфоцити, макрофаги, дендритні клітини, які активно взаємодіють з мікроорганізмами, що потрапляють у СО, і сприяють їх елімінації [186, 274].

Таким чином, гастроінтестинальний бар'єр являє собою складну і добре організовану систему, де кожен рівень захисту відіграє свою роль у збереженні цілісності СО ШКТ і запобіганні розвитку патологічних змін, таких як виразкові ураження. Важливість підтримки цієї системи у оптимальному функціональному стані є ключовим аспектом в профілактиці та лікуванні захворювань ШКТ, зокрема при ульцерогенезі.

Дисбаланс між факторами захисту та факторами агресії є основним механізмом ульцерогенезу (див. рис. 1) [116, 145, 173, 258]. Цей дисбаланс спричиняє пошкодження СОШ і

кишечника, що в результаті може призвести до утворення виразок. У здоровому організмі існує постійна рівновага між захисними механізмами, такими як слизовий бар'єр, секреторна активність бікарбонатів та нормальний кровообіг в СО, і агресивними факторами, серед яких основними є хлористоводнева кислота (HCl) та пепсин у шлунку, а також певні мікроорганізми, зокрема *H. pylori*. Порушення цієї рівноваги, спричинене різними чинниками, може призвести до розвитку виразкових уражень, що є важливим аспектом у розумінні патогенезу ВХ.

В останні роки наукове товариство сформувало більш чітке розуміння ролі *H. pylori* у патогенезі ВХ. Багато досліджень, що були проведені протягом останнього десятиліття, підтвердили важливість цієї бактерії як основного етіологічного чинника для розвитку пептичних виразок, зокрема в шлунку та ДПК [13]. Однак більшість існуючих теорій і досліджень переважно орієнтовані на механізми ульцерогенезу в верхніх відділах ШКТ, зокрема в шлунку та ДПК, де основні патологічні зміни, як правило, зосереджені. Тому питання, пов'язані з механізмами ульцерогенезу в тонкій кишці, залишалися менш вивченими.

Наразі проблема ульцерогенезу в тонкій кишці набуває дедалі більшої актуальності, і дослідження в цій сфері стали інтенсивнішими в останнє десятиліття. Спостерігається зростання інтересу до ролі різних патогенних факторів, зокрема *H. pylori*, а також впливу інших факторів агресії на СО тонкої кишки. Це питання є важливим для розуміння більш комплексних механізмів розвитку виразок та шлунково-кишкових захворювань, які можуть виникати не тільки в верхніх, але й в нижчих відділах ШКТ. Тому сучасні наукові дослідження націлені на всебічне вивчення механізмів, що лежать в основі ульцерогенезу тонкої кишки, а також пошук ефективних терапевтичних підходів для лікування таких патологій.

У контексті провідного механізму дії НПЗЗ на особливу увагу заслуговує запальний механізм ульцерогенної дії цих препаратів, який пов'язаний із «шунтуванням» метаболізму арахідонової кислоти на 5-ліпоксигеназний шлях. Цей механізм спричиняє посилення синтезу лейкотрієнів (ЛТ), зокрема ЛТВ₄, а також пептидолейкотрієнів, таких як LTC₄, LTD₄ і LTE₄. Збільшена концентрація цих молекул сприяє розвитку запального процесу, оскільки лейкотрієни відіграють ключову роль у активації запальних клітин, що призводить до інфільтрації СОШ запальними клітинами, такими як нейтрофіли та еозинофіли. Це підвищує ризик пошкодження тканин і розвитку виразок внаслідок тривалої запальної реакції.

Підтвердженням цієї гіпотези є численні літературні дані про ефективність терапії з використанням інгібіторів 5-ліпоксигенази, таких як zileuton, а також антагоністів лейкотрієнових рецепторів, таких як монтелукаст натрію. Обидва ці препарати продемонстрували свою здатність знижувати запальну інфільтрацію СОШ та послаблювати агресію шлункового соку. Це досягається шляхом пригнічення продукції пепсиногену, що є попередником пепсину – основного ферменту, який сприяє розщепленню білків в шлунку. Таким чином, ці препарати можуть мати потенціал у зниженні ризику розвитку виразкових уражень, спричинених застосуванням НПЗЗ, шляхом модуляції запального процесу і зменшення його агресивності.

Дослідження цих механізмів є важливими для розробки нових терапевтичних стратегій, які можуть допомогти запобігти розвитку виразкових захворювань, асоційованих з прийомом НПЗЗ, а також для покращення ефективності лікування хворих, які страждають від побічних ефектів, пов'язаних з цими препаратами [191].

Другим механізмом виникнення ульцерогенної дії НПЗЗ є активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), що спричиняє накопичення вільних радикалів у тканинах. Вільні радикали,

зокрема супероксидні аніони та пероксиди, є потужними агентами, що пошкоджують клітинні мембрани, білки та ДНК, сприяючи розвитку запальних процесів і пошкодженню клітин ШКТ. Для захисту від таких ушкоджень організм використовує систему антиоксидантного захисту, у складі якої важливу роль відіграє глутатіон – трипептид, що здатен нейтралізувати вільні радикали та регулювати окисно-відновні процеси. Однак, як показують дослідження, НПЗЗ порушують цикл відновлення глутатіону, що спричиняє ослаблення антиоксидантного захисту клітин СОШ та кишечника. Цей процес збільшує чутливість клітин до окисного стресу, що в свою чергу сприяє розвитку ушкоджень СО, таких як ерозії та виразки [190, 191].

Третім патогенетичним механізмом ушкодження СО є здатність НПЗЗ пригнічувати синтез оксиду азоту (NO), який є важливим фізіологічним регулятором кровотоку та захисних механізмів СО. Оксид азоту підтримує регіонарний кровотік, інгібує активацію і адгезію нейтрофілів, а також активно взаємодіє з вільними радикалами, нейтралізуючи їх. При прийомі НПЗЗ відбувається інгібування ендогенної синтази оксиду азоту (eNOS), а також активація індукцибельної NO-синтази (iNOS), що призводить до утворення пероксинітрату в присутності супероксидрадикала. Пероксинітрат є потужним окиснювачем і має місцево ушкоджуючу дію на клітини СО, і таким чином сприяє розвитку ушкоджень та виразок. Відсутність нормального рівня NO знижує ефективність захисних механізмів шлунка, і робить СО більш вразливою до агресивних чинників, таких як кислота і пепсин. Окрім того, зниження рівня NO в тканинах може порушити мікроциркуляцію, що спричиняє погіршення трофіки та регенерації клітин СО.

Крім того, НПЗЗ можуть змінювати внутрішньоклітинну концентрацію кальцію, а це також має негативний вплив на функціонування гастродуоденального комплексу. Підвищення рівня кальцію в клітинах може викликати активацію фосфоліпаз, що в свою чергу сприяє утворенню арахідонової

кислоти та її метаболітів, які активують запальні процеси. Дисфункція кальцієвих каналів може порушити нормальну моторну активність шлунка і кишечника, що ще більше посилює ризик розвитку виразкових уражень.

Таким чином, ульцерогенна дія НПЗЗ є багатофакторним процесом, що включає порушення антиоксидантного захисту, інгібування синтезу оксиду азоту, активацію перикисного окиснення ліпідів, а також порушення внутрішньоклітинної концентрації кальцію. Ці фактори взаємодіють між собою, підвищуючи ризик розвитку виразкових уражень СОШ та кишечника і значно ускладнюючи терапію пацієнтів, які отримують НПЗЗ протягом тривалого часу [59, 283].

Виразкові ураження гастродуоденальної зони серед людей, які постійно приймають НПЗЗ, є серйозною проблемою. Як показують дослідження, близько 25% пацієнтів, що регулярно застосовують НПЗЗ, стикаються з виразковими ураженнями цієї ділянки травного тракту, і 2–4% з них мають серйозні ускладнення, такі як кровотечі або перфорації. Це вказує на значну небезпеку для здоров'я, пов'язану з тривалим використанням цих препаратів.

Однак у медичній практиці ще існує деяке спрощення цієї проблеми, коли НПЗЗ-індуковані пошкодження ШКТ зазвичай зводяться до поняття "НПЗЗ-гастропатія", без поділу на конкретні ділянки ураження. Це призводить до недооцінки серйозності пошкоджень, що виникають у інших частинах ШКТ, таких як стравохід, тонка і товста кишка. Зокрема, НПЗЗ можуть викликати пошкодження стравоходу, що часто залишається непоміченим або недооціненим у медичній практиці. Враховуючи загальну тенденцію до старіння населення та необхідність довготривалого використання НПЗЗ через різні медичні проблеми (наприклад, кардіо-хірургічні, ортопедичні, стоматологічні втручання), важливо змінити підхід до сприйняття цієї проблеми [19].

Ще більш серйозною є проблема НПЗЗ-індукованих пошкоджень тонкої та товстої кишки, які, хоча й рідше

описуються в літературі, є насправді значно поширеними. Пошкодження, що виникають у цих ділянках, можуть призвести до таких небезпечних для життя станів, як кровотечі, перфорації та гостра кишкова непрохідність. Вони можуть бути важкими для діагностики, оскільки симптоми часто є менш вираженими, а сама проблема виявляється лише на пізніх етапах, коли наслідки можуть бути катастрофічними для пацієнта.

Таким чином, важливо враховувати не тільки гастропатії, але й ентеропатії та колонопатії, викликані НПЗЗ, особливо у пацієнтів, які приймають ці препарати протягом тривалого часу, що є характерним для пацієнтів похилого віку або осіб із хронічними захворюваннями, які потребують тривалої медикаментозної терапії.

Згідно з дослідженнями *Bjarnason I. та співавт.* [19], загальна кількість побічних ефектів при призначенні НПЗЗ, таких як геморагії, перфорації та непрохідність у дистальних відділах кишечника може навіть перевищувати частоту їх виникнення в гастродуоденальній зоні. Це відкриття підкреслює важливість ретельного моніторингу стану пацієнтів, які отримують лікування НПЗЗ, оскільки ризик розвитку серйозних ускладнень на рівні тонкої кишки може бути значно більшим, ніж традиційно вважалося.

Langman M.J. та співавт. повідомляють, що основною причиною інтестинальних перфорацій і кровотеч є саме вживання НПЗЗ, що підтверджує їх роль у розвитку цих тяжких ускладнень.

Згідно з дослідженням *Morris A.J. та співавт.*, яке базується на вивченні історій хвороби 46 пацієнтів з ревматоїдним артритом, які тривалий час приймали НПЗЗ, виявлено, що 41,0% цих пацієнтів страждали від залізодефіцитної анемії, яка супроводжувалася виразками та гіперемією СО ШКТ. Це свідчить про те, що довготривале застосування НПЗЗ може призводити не лише до порушень у

шлунку та ДПК, але й до серйозних змін в інших частинах травного тракту, зокрема в тонкій кишці.

Особливо цікавим є дослідження *Kessler W.F. та співавт.*, які провели ретроспективний аналіз поширеності хірургічних ускладнень з боку тонкої кишки, викликаних прийомом НПЗЗ. Це дослідження виявило, що виразки, індуковані НПЗЗ, вдвічі частіше локалізуються в клубовій кишці порівняно з порожньою, що вказує на певні анатомічні особливості ураження при застосуванні цих препаратів. Крім того, в 50,0% випадків виявлено тотальне ураження тонкої кишки, що свідчить про серйозність і поширеність патологічних процесів при лікуванні НПЗЗ. Ускладнення, пов'язані з нестероїдними виразками, часто проявляються як кровотеча (50,0%), перфорація (33,0%) або кишкова обструкція (17,0%), що вказує на широкий спектр серйозних проблем, з якими стикаються пацієнти.

На основі аутопсійного матеріалу, зібраного в ході дослідження *Allison M.C. та співавт.*, було виявлено, що виразки СО ШКТ зустрічаються у 8,4% осіб, які тривалий час вживали НПЗЗ. Крім того, дослідження вказує, що ризик розвитку виразок в тонкому кишечнику підвищується до 14,0% у пацієнтів, які застосовують НПЗЗ більше шести місяців, що ще раз підкреслює значущість тривалого застосування цих препаратів у розвитку серйозних ускладнень.

Отже, зібрані дані підкреслюють важливість систематичного моніторингу пацієнтів, які приймають НПЗЗ, особливо при тривалому застосуванні, через високий ризик виникнення інтестинальних ускладнень, таких як виразки, перфорації, кровотечі та обструкції. Ці результати також підкреслюють необхідність розробки більш безпечних схем лікування, що мінімізують ці ризики, особливо для пацієнтів, які мають супутні захворювання, такі як артрит або інші хронічні стани, що потребують тривалої терапії НПЗЗ.

Частоту ураження тонкої кишки при використанні низьких доз аспірину (НДА) можна відстежити за допомогою

дослідження *Shiotani A. та співавт.*, в якому порівнювали профілактичний ефект «ентеропротектора» тепренону (геранілгеранілацетон) та плацебо на 20 здорових добровольцях. У цьому дослідженні учасники отримували НДА в дозі 100 мг/добу протягом 7 днів. У результаті було виявлено, що ерозії або виразки тонкої кишки виникли у 60,0% пацієнтів, хоча позитивного ефекту від застосування тепренону для запобігання таким ураженням не спостерігалось. Це свідчить про те, що навіть застосування низьких доз аспірину, які зазвичай вважаються більш безпечними, можуть спричинити серйозні зміни в СО тонкої кишки. Інше дослідження, проведене *Endo H. та співавт.* [54], показало, що макроскопічні пошкодження тонкої кишки виникали у 80,0% пацієнтів, які отримували НДА протягом двох тижнів. Ці результати підкреслюють значущість вивчення впливу навіть низьких доз НПЗЗ на СО тонкої кишки, оскільки навіть короткотривале їх використання може мати серйозні наслідки.

За іншими даними, пошкодження, спричинені застосуванням НПЗЗ, найчастіше спостерігались у дистальних відділах тонкої і товстої кишки, зокрема в ілеоцекальній ділянці. Це відкриття вказує на важливість моніторингу цих зон травного тракту, оскільки ураження можуть бути тяжкими для виявлення без спеціалізованих методів дослідження. Пошкодження у цих ділянках можуть бути навіть непомітними на ранніх стадіях, що створює труднощі у діагностиці та своєчасному лікуванні таких ускладнень.

Однак найбільш значущою проблемою у клінічній практиці є недооцінка серйозності НПЗЗ-ентеропатії, що часто пов'язано з труднощами у встановленні діагнозу. Як правило, НПЗЗ-індукована ентеропатія має безсимптомний перебіг, що значно ускладнює виявлення патології на ранніх етапах. Верифікація діагнозу можлива тільки за допомогою спеціалізованих тестів, які не завжди доступні у звичайних клінічних умовах. Тому клініцисти повинні бути особливо уважними до пацієнтів, які тривалий час приймають НПЗЗ,

оскільки навіть відсутність симптомів не гарантує відсутність уражень СО травного тракту.

Хоча виникнення профузних кишкових кровотеч є вкрай рідким, основна проблема полягає не лише в тому, що ці ускладнення можуть бути важкими для діагностування, але й у тому, що на практиці відсутні надійні методи для точного визначення рівня ураження тонкої кишки. Це ускладнює надання адекватної локальної та системної гемостатичної терапії. Враховуючи ці обставини, важливо розробляти нові підходи до діагностики та лікування НПЗЗ-індукованих уражень, а також удосконалювати методи профілактики та моніторингу пацієнтів, які перебувають на тривалій терапії НПЗЗ.

Серед неінвазивних методів діагностики НПЗЗ-індукованої ентеропатії значну увагу привертає оцінка запальних явищ у кишечнику за допомогою аналізу фекального кальпротектину. Кальпротектин є нейтрофільним цитозольним білком, який не піддається руйнуванню в процесі травлення, що робить його надійним маркером запальних процесів у кишечнику. Використання цього тесту дозволяє з високим ступенем вірогідності виявляти запальні захворювання кишечника будь-якого генезу, включаючи ті, що спричинені застосуванням НПЗЗ. Чутливість методу складає 75,0%, специфічність – 84,0%, що свідчить про його високу ефективність у виявленні запалення, навіть у випадках, коли клінічні симптоми не є вираженими.

Ще одним важливим методом діагностики є капсульна ендоскопія, яка дозволяє здійснити візуалізацію СО тонкої кишки. Цей метод має значну перевагу оскільки він є неінвазивним, і зберігається при цьому можливість дослідження практично всіх відділів тонкої кишки. Згідно з даними *Maiden L. та співавт.* [156], після двотижневого лікування НПЗЗ та омепразолом як гастропротектором ендоскопічні зміни СО тонкої кишки були виявлені у 68,0% пацієнтів. Ці зміни корелюють з високими концентраціями

фекального кальпротектину у 75,0% випадків, що вказує на наявність запалення на рівні тонкої кишки у пацієнтів, які отримують тривале лікування НПЗЗ. Таким чином, застосування фекального кальпротектину як індикатора запалення в комбінації з капсульною ендоскопією може значно покращити точність діагностики НПЗЗ-індукованої ентеропатії.

Ерозивні зміни СО тонкої кишки також часто спостерігаються у пацієнтів, які приймають НДА протягом більше двох тижнів. Виявлення ерозій або виразок СО в таких пацієнтів становить 80,0%, що підкреслює серйозність і поширеність уражень, навіть при короткотривалому використанні НПЗЗ.

Подвійна балонна ентероскопія є ще одним важливим методом для візуалізації змін у тонкій кишці, оскільки дозволяє провести детальне обстеження її СО та виявити найменші зміни. Цей метод є високоточним і дає змогу оцінити поширеність уражень на різних етапах НПЗЗ-індукованої ентеропатії. Однак, через свою інвазивність подвійна балонна ентероскопія не використовується як перший метод діагностики, а застосовується в більш складних клінічних випадках або коли інші неінвазивні методи не дають достатньої інформації.

З огляду на ці дані, важливою є комбінація неінвазивних та інвазивних методів діагностики, оскільки це дозволяє отримати більш точну інформацію про стан СО тонкої кишки та вчасно виявити НПЗЗ-індуковану ентеропатію. Окрім того, регулярний моніторинг з використанням таких методів може значно знизити ризик виникнення серйозних ускладнень, пов'язаних із тривалим прийомом НПЗЗ.

Механізми токсичної дії НПЗЗ на кишечник відзначаються значною комплексністю, оскільки вони є результатом як системної, так і місцевої дії цих препаратів. Патогенез НПЗЗ-індукованої ентеропатії має суттєві відмінності від патогенезу НПЗЗ-гастропатій, що зумовлено

специфічними особливостями тканин і фізіології різних відділів травного тракту [255, 256]. Однією з основних проблем у вивченні патогенезу НПЗЗ-ентеропатії є те, що пошкодження в кишечнику виникають і прогресують протягом значно довшого періоду часу, ніж у шлунку, а це ускладнює контроль та спостереження в рамках клінічних досліджень.

Як і в шлунку, інгібування активності ЦОГ-1 призводить до компенсаторного підвищення експресії ЦОГ-2, а пригнічення активності обох ферментів сприяє загостренню тканинного ушкодження. Однак на відміну від шлунка, де роль ЦОГ-1 є критично важливою для розвитку НПЗЗ-гастропатій, в механізмах виникнення НПЗЗ-індукованої ентеропатії інгібування ЦОГ не відіграє провідну роль. Зокрема, навіть якщо синтез інтестинальних простагландинів (ПГ) значно пригнічений, це не завжди призводить до розвитку виразок чи кровотеч в тонкому кишечнику. Іноді навіть при наявності таких уражень вони можуть не збігатися з періодом інгібування синтезу ПГ, що вказує на складність і багатофакторність процесу.

Особливістю патогенезу НПЗЗ-індукованого ураження тонкої кишки є специфічні фармакокінетичні властивості цих препаратів. Зокрема, НПЗЗ здатні повторно всмоктуватися в клубовій кишці і через ентерогепатичну рециркуляцію потрапляти знову до ДПК, що сприяє їх токсичному впливу на СО кишечника. Цей механізм є специфічним для НПЗЗ і відрізняється від механізмів ураження шлунка, де основною причиною ушкоджень є вплив на ЦОГ і зниження синтезу захисних простагландинів. Дослідження, проведені на тваринах, показали, що НПЗЗ, які не піддаються ентерогепатичній рециркуляції, не викликають значних пошкоджень кишечника. Це було підтверджено у експериментах, коли проводилася перев'язка жовчної протоки, що перешкоджала циркуляції препарату через печінку та кишечник [255, 256].

Таким чином, патогенез НПЗЗ-індукованих пошкоджень кишечника є багатофакторним і включає як вплив на синтез простагландинів, так і специфічні фармакокінетичні процеси, пов'язані з ентерогепатичною рециркуляцією препаратів. Ці механізми підкреслюють складність розуміння і лікування НПЗЗ-ентеропатії, що вимагає більш детальних досліджень для розробки ефективних методів профілактики та лікування цієї патології.

За даними наукових досліджень, НПЗЗ можуть безпосередньо спричиняти пошкодження епітеліальних клітин кишечника. Це явище стає ще більш вираженим, коли НПЗЗ взаємодіють зі СО кишечника разом з жовчю [243, 263]. Основним механізмом НПЗЗ-індукованого епітеліального пошкодження є порушення процесу окисного фосфорилювання, який спричиняє розрив ліпідного бішару епітеліальних клітин, що є критичним для збереження цілісності клітинної мембрани. Цей процес порушує бар'єрну функцію кишкових клітин, що може призвести до розвитку ерозій і виразок. Водночас, хоча адгезія лейкоцитів до судинного ендотелію є важливим етапом патогенезу НПЗЗ-гастропатій, вона не спостерігається в кишечнику. Проте, нейтрофільна інфільтрація тканин, що відбувається після індукції ульцерогенезу, також негативно впливає на процеси відновлення СО і посилює ушкодження тканин. Докази також вказують на роль фактора некрозу пухлин (ФНП)- α у розвитку НПЗЗ-ентеропатії, хоча його ефекти не залежать від процесу лейкоцитарної адгезії до судинного ендотелію, що є характерним для шлункових ушкоджень.

Одним із важливих аспектів, що заслуговує на увагу в контексті розвитку НПЗЗ-ентеропатії, є зміни складу кишкової мікрофлори, які можуть виникати внаслідок застосування НПЗЗ. Ці зміни можуть мати значний вплив на розвиток і прогресування захворювання [243, 263]. Нормальна кишкова мікрофлора виконує низку важливих функцій: гідролізує клітковину, білки, жири, крохмаль, декон'югує жовчні кислоти, синтезує вітаміни групи В, С, амінокислоти, холестерин, сечову

та органічні кислоти. Крім того, нормальна мікрофлора відіграє важливу роль у підтриманні бар'єрної функції ентероцитів, стимулюючи вироблення слизу, ущільнюючи міжклітинні з'єднання та сприяючи регенерації епітелію. Завдяки цим властивостям мікрофлора також підтримує цілісність СО кишечника, захищаючи її від агресивних факторів.

Нормальна мікрофлора кишечника також має імуномодулюючу функцію, здатну регулювати імунну відповідь організму. Клітини, які асоціюються з імунною системою, зокрема М-клітини, В-клітини та Т-клітини, взаємодіють з нормальною мікрофлорою, що дозволяє продукувати IgA, які нейтралізують патогенні мікроорганізми. Одночасно відбувається регуляція цитокінового балансу, що може сприяти як стимуляції імунітету, так і пригніченню запальних процесів, тим самим забезпечуючи збалансовану імунну відповідь в кишечнику [146, 290].

Таким чином, НПЗЗ можуть впливати не лише безпосередньо на клітини епітелію, але й через зміни мікрофлори кишечника, що ускладнює механізми розвитку ентеропатії. Ці зміни можуть посилювати ушкодження СО та впливати на імунну відповідь організму, що робить патогенез НПЗЗ-ентеропатії складним і багатфакторним. Розуміння цих механізмів є важливим для розробки нових підходів до лікування та профілактики цього захворювання.

Привертають увагу нещодавні наукові дані, які свідчать, що застосування НПЗЗ може призводити до значного збільшення вмісту грамнегативних бактерій у тонкій кишці. Лікування антибіотиками широкого спектра дії в таких випадках може зменшувати виразність НПЗЗ-ентеропатії, що підтверджує важливість мікрофлори кишечника в розвитку цього захворювання. Відомо також, що у стерильних щурів і мишей НПЗЗ-ентеропатії не виникають, що дає підстави вважати, що нормальна мікрофлора кишечника може бути важливим фактором розвитку цих ушкоджень [243].

Ці результати були підтверджені експериментами, у яких стерильні миші, після колонізації їх кишечника грам-негативними бактеріями, зокрема *E. coli* або *Eubacterium limosum*, стали чутливими до пошкоджуючого впливу НПЗЗ. Водночас, коли кишечник стерильних мишей колонізували пробіотичні бактерії, такі як *Bifidobacter adolescentis* або *Lactobacillus acidophilus*, негативні ефекти НПЗЗ на СО не спостерігались [146, 243]. Ці спостереження свідчать про важливу роль мікрофлори кишечника в розвитку НПЗЗ-індукованих уражень. Присутність певних штамів бактерій може збільшувати ризик ушкодження СО, тоді як інші штами, зокрема пробіотичні бактерії, можуть мати захисний ефект.

Роль грамнегативних бактерій у розвитку НПЗЗ-ентеропатії підтверджується також більш пізніми дослідженнями на генетично модифікованих мишах з недостатністю TLR-4 (*Toll-like receptors 4*), які не здатні реагувати на бактеріальний ендотоксин. У цих мишей застосування НПЗЗ не спричиняє розвиток ульцерогенезу в тонкій кишці, що підкреслює важливість взаємодії між НПЗЗ і бактеріями кишкової мікрофлори для розвитку ушкоджень [263]. Це дослідження також підтверджує важливість рецепторів TLR-4 у патогенезі НПЗЗ-ентеропатії, оскільки їх відсутність блокувала розвиток уражень, що підкреслює роль бактеріальних ендотоксинів у процесах, які призводять до пошкодження кишечника.

Особливо важливим є той факт, що зміни у складі кишкової мікробіоти спостерігаються лише при застосуванні НПЗЗ, які мають здатність до ентерогепатичної циркуляції. Це явище вказує на те, що саме цей механізм може бути ключовим у патогенезі НПЗЗ-ентеропатії. Крім того, можливо, що ще одним важливим фактором, який сприяє пошкодженню СО кишечника, є здатність деяких бактерій декон'югувати жовчні кислоти, що змінює їх властивості і підвищує їх агресивність для кишечника [243].

На відміну від шлунка, на сьогодні не існує наукових доказів того, що НСІ шлункового соку відіграє важливу роль у патогенезі НПЗЗ-індукованого ушкодження відділів тонкого кишечника, розташованих нижче зв'язки Трейтця (*lig. suspensorium duodeni*). Це відкриття вказує на відмінності в механізмах ушкодження СО тонкої кишки та шлунка під впливом НПЗЗ, оскільки в шлунку НСІ відіграє значну роль у розвитку гастропатій, тоді як у тонкому кишечнику цей механізм не є настільки важливим. Проте слід зазначити, що пригнічення шлункової секреції за допомогою лікарських засобів, зокрема ІПП, може призводити до розвитку надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці, що, в свою чергу, може посилювати тяжкість НПЗЗ-ентеропатії. Це підтверджується результатами численних досліджень, які показали, що порушення нормальної мікробіоти кишечника може відігравати важливу роль у патогенезі цього захворювання [263, 290].

Незважаючи на значний прогрес у розумінні механізмів пошкодження шлункової СО при прийомі НПЗЗ, існуючі підходи до лікування та профілактики НПЗЗ-індукованих ушкоджень зосереджені переважно на зменшенні шкідливого впливу на СОШ та проксимальних відділів ДПК. Однак ці методи, такі як застосування гастропротекторів, здатні значною мірою знижувати ризик гастропатій, але вони не мають значного впливу на частоту уражень СО тонкої та товстої кишки. Додатково недавні дослідження на тваринах продемонстрували, що застосування ІПП, які широко використовуються для зниження шлункової секреції, може не лише не покращити, а й погіршити перебіг НПЗЗ-ентеропатії. Це відкриття підкреслює важливість вибору оптимальних терапевтичних стратегій для лікування НПЗЗ-індукованих ушкоджень, що мають специфічні механізми впливу на різні відділи кишечника.

Оскільки в патогенезі НПЗЗ-ентеропатії важливу роль відіграють грамнегативні бактерії, тривають активні дослідження ефективності різних антибактеріальних засобів

для профілактики та лікування цього захворювання. Одним з потенційно ефективних препаратів, що може зменшити кишкову проникність і запалення, є метронідазол, який продемонстрував обіцяючі результати в лабораторних дослідженнях та експериментах на тваринах. Метронідазол має здатність пригнічувати ріст деяких грамнегативних бактерій, що є одними з основних чинників, які сприяють розвитку НПЗЗ-ентеропатії.

Перспективним напрямком у лікуванні та попередженні НПЗЗ-ентеропатії є використання пробіотиків. Дослідження показали, що пробіотики можуть мати ефективність при індометацин- та аспірин-індукованих ентеропатіях, як *in vitro*, так і на тваринних моделях. Пробіотики, такі як *Lactobacillus casei*, виявили свою здатність зменшувати ушкодження тонкої кишки, зокрема, за результатами відеокапсульної ендоскопії у хворих, які приймали НДА [145]. Цей ефект пробіотиків може бути пов'язаний із їхньою здатністю відновлювати нормальну мікрофлору кишечника, зменшувати запалення та зміцнювати бар'єрні функції СО. Попри обнадійливі результати, протекторна роль пробіотиків при НПЗЗ-ентеропатії ще не має достатньої доказової бази і потребує подальших клінічних досліджень для підтвердження їх ефективності. Тому необхідні додаткові дослідження на людях для оцінки їх потенціалу в профілактиці та лікуванні цього ускладнення.

2.2 Підходи до послаблення ульцерогенної дії нестероїдних протизапальних засобів: досягнення, невирішені питання та шляхи оптимізації

Лікування НПЗЗ-індукованої езофагогастроентеро-колонопатії традиційно орієнтоване на кислотосупресивну терапію, до якої входять ІПП, H₂-гістаміноблокатори та інші медикаментозні засоби. Крім того, важливу роль відіграє застосування гастроцитопротекторів, таких як де-нол, сукральфат, а також препаратів, що сприяють відновленню рівня простагландинів у СО шлунка (наприклад, мізопростол,

ребаміпід) [33, 146]. Однак, незважаючи на значні досягнення цих терапевтичних стратегій, на практиці вони часто не повністю задовольняють потреби клініцистів, оскільки їх дія в основному спрямована на лікування гастропатій, спричинених НПЗЗ, при цьому більшість з цих препаратів мають деякі побічні ефекти, що обмежують їх ефективність у довготривалому використанні.

Кислотосупресивна терапія, хоча й дозволяє знижувати агресивний вплив кислоти на СОШ та ДПК, не усуває основної причини розвитку НПЗЗ-гастропатії – порушення функції слизової через інгібування синтезу простагландинів. Оскільки простагландини є важливими модуляторами захисних механізмів СОШ та кишечника, застосування препаратів, що відновлюють їх рівень, таких як мізопростол, має обмеження через потенційні побічні ефекти, включаючи діарею та спазми кишечника. Так само, препарати гастропротекторів, хоча і формують захисний шар на СО, не завжди здатні ефективно попередити або лікувати серйозні ураження слизової, що виникають через тривале використання НПЗЗ.

Зважаючи на численні обмеження традиційних лікарських засобів, актуальним стає напрямок створення безпечних НПЗЗ шляхом модифікації існуючих молекул. Однією з перспективних стратегій є розробка нових варіантів НПЗЗ, що мінімізують їх шкідливий вплив на СО, одночасно зберігаючи анальгезуючу та протизапальну активність. Для цього активно досліджуються можливості модифікації НПЗЗ за допомогою газоподібних молекул, наночастинок металів, а також селективних модуляторів ванілоїдних рецепторів. Наприклад, ванілоїдні рецептори, що є частиною системи, яка регулює больові сигнали, можуть відігравати важливу роль у зниженні гастропатогенних ефектів НПЗЗ за рахунок їх селективного блокування, що дозволяє зменшити агресивний вплив на СОШ і кишечника при збереженні терапевтичної ефективності.

Зараз науковці активно працюють над створенням молекулярно модифікованих НПЗЗ, які б уможливили зниження системного впливу на слизові оболонки органів ШКТ, одночасно зберігаючи ефективність у зменшенні болю та запалення. Важливим аспектом є інтеграція нанотехнологій для доставки активних інгредієнтів безпосередньо до уражених ділянок СО, що дозволяє знизити побічні ефекти і покращити терапевтичний результат лікування НПЗЗ-індукованої гастропатії.

Таким чином, хоча традиційні методи лікування НПЗЗ-індукованих захворювань ШКТ залишаються основою терапії, розробка нових, більш безпечних НПЗЗ є актуальним і перспективним напрямком, що здатен значно покращити якість лікування і мінімізувати ризики для пацієнтів у майбутньому.

2.2.1 Інтеграція газоподібних молекул у структуру НПЗЗ

Широкий спектр фізіологічних ефектів газоподібних медіаторів, таких як NO, монооксид вуглецю (CO) та гідроген сульфід (H₂S), який було виявлено в останні роки, став основою для активних досліджень щодо їх можливого застосування для захисту СО ШКТ при прийомі НПЗЗ [59, 146]. Важливим об'єктом дії газотрансмітерів є покривний епітелій шлунка та кишечника, в якому під впливом таких молекул, як H₂S та NO, спостерігається активація продукції слизу і бікарбонатів – важливих компонентів захисного бар'єру СО [155, 167]. Крім того, було продемонстровано стимулюючу дію цих газів на проліферацію недиференційованих клітин, що сприяє репарації виразкових дефектів та загальному покращенню регенерації СОШ і кишечника [155].

Окрім цього, газоподібні медіатори мають важливе значення в регуляції процесів апоптозу та проліферації клітин СО ШКТ, що визначає їх роль у підтримці гомеостазу і збереженні цілісності бар'єру слизової при фізіологічних та патологічних умовах [155]. Ураховуючи ці ефекти,

газотрансмітери можуть мати важливе значення для зниження агресивного впливу НПЗЗ на СО ШКТ та для покращення результатів лікування НПЗЗ-індукованих гастропатій.

Вражаючий захисний ефект молекул, що вивільняють СО, було підтверджено в численних моделях запалення ШКТ, що дозволяє вважати їх перспективними для використання в терапії гастропатій, зумовлених НПЗЗ. Проте, незважаючи на ці перспективи, на сьогодні не існує жодного НПЗЗ, який був би донатором СО. Лише *Zanellato I. та співавт.* описали похідне аспірину, яке поєднує антипроліферативну та протизапальну активність [189], однак ці дані потребують подальшої верифікації і досліджень для підтвердження його ефективності в клінічній практиці [59].

NO, завдяки своїй потужній вазодилататорній активності, здатен інгібувати активацію лейкоцитів, сприяючи підтримці цілісності судинного ендотелію. Крім того, він стимулює секрецію слизу та бікарбонатів у ШКТ, що значно підвищує захист СО від шкідливих впливів, зокрема від агресії НПЗЗ. Всі ці ефекти NO сприяють зниженню тяжкості ушкоджень слизової ШКТ, що виникають через тривале застосування НПЗЗ. Додатково, ендогенний NO відіграє важливу роль у загоєнні виразкових дефектів, оскільки сприяє покращенню мікроциркуляції та репаративних процесів у тканинах [155]. На основі цих фактів було розроблено нову групу НПЗЗ, що одночасно інгібують циклооксигеназу та вивільняють NO (CINODs – *cyclooxygenase-inhibiting nitric oxide donors*), такі як NO-аспірин, NO-диклофенак, NO-напроксен, NO-флубіпрофен, NO-кетопрофен, NO-суліндак, NO-ібупрофен, NO-індометацин і інші, що відкриває нові можливості для зниження побічних ефектів НПЗЗ при збереженні їх протизапальної активності [59].

H₂S, подібно до NO, є потенційним інгібітором лейкоцитарної адгезії до судинного ендотелію, що може мати велике значення для попередження або зменшення гастродуоденального пошкодження при прийомі НПЗЗ.

Крім того, H_2S виявляє широкий спектр фізіологічної активності, включаючи нейромодуючі, судинорозширюючі та протизапальні ефекти, що дозволяє використовувати його як важливий компонент нових терапевтичних стратегій [59, 253, 254, 281]. Відкриття властивостей H_2S стало основою для створення нових НПЗЗ, що вивільняють H_2S , та інноваційних терапевтичних засобів. Дані клінічних та експериментальних досліджень підтверджують, що інтеграція H_2S -рилізинг фрагментів до молекул НПЗЗ значно знижує шкідливий вплив цих препаратів на СО ШКТ, не знижуючи їх протизапальної активності. Наприклад, АТВ-346, який є H_2S -вивільняючим похідним напроксену, продемонстрував підвищену ефективність у порівнянні з традиційними НПЗЗ, що свідчить про великі перспективи цієї стратегії [59, 64, 254, 281].

Таким чином, розвиток у вивченні нових молекул, що комбінують властивості НПЗЗ і газоподібних медіаторів, відкриває нові горизонти в лікуванні НПЗЗ-індукованих захворювань ШКТ, мінімізуючи ризик побічних ефектів та забезпечуючи кращий терапевтичний результат.

2.2.2 Модифікація НПЗЗ наночастинками металів

Результати експериментальних досліджень, проведених *Jarosz M. та співавт.*, показали, що комплексоутворення ібупрофену та напроксену з наночастинками цинку (Zn) не лише підвищувало протизапальні властивості цих препаратів, але й приводило до значного зниження їх ульцерогенної дії на СО ШКТ в експериментальних тварин. Це відкриття має велике значення для розробки більш безпечних форм НПЗЗ, оскільки ульцерогенна дія НПЗЗ є основним фактором, що обмежує їх тривале застосування, зокрема через ризик розвитку гастродуоденальних виразок та інших ушкоджень СО. Таким чином, комплексоутворення з наночастинками цинку може стати ефективним способом зниження гастропатогенного впливу НПЗЗ, що дозволяє забезпечити їх більш тривале та безпечне використання в клінічній практиці. Це дослідження демонструє важливість і перспективність нанотехнологій у

фармацевтичній індустрії для покращення безпеки лікування запальних захворювань за допомогою НПЗЗ [116].

Ці результати узгоджуються з раніше опублікованими даними *Dillon C.T. та співавтор.,* які вивчали вплив комплексоутворення індометацину з наночастинками цинку на гастроінтестинальну безпеку цього препарату. Дослідження показало, що така кон'югація значно поліпшує гастроінтестинальний профіль безпеки індометацину, знижуючи його здатність викликати пошкодження СОШ і кишечника, що є типовим побічним ефектом застосування НПЗЗ. У результаті таких модифікацій індометацин залишався високоефективним протизапальним засобом, але з набагато меншою ймовірністю викликати небажані ефекти, такі як гастрит чи виразки. Ці дослідження вказують на важливість розробки нових молекулярних форм НПЗЗ, які б поєднували високу терапевтичну ефективність з мінімізацією ризиків розвитку гастропатій і покращенням загального профілю безпеки препарату для пацієнтів [45].

Таким чином, використання наночастинок металів, зокрема цинку, для модифікації молекул НПЗЗ є важливим і перспективним напрямком у фармацевтичних дослідженнях, що дозволяє не лише підвищити терапевтичну активність цих препаратів, але й значно знизити їх негативний вплив на СО ШКТ. Це відкриває нові можливості для розробки більш безпечних форм НПЗЗ, які можуть бути застосовані для тривалого лікування запальних захворювань, зокрема артритів, остеоартрозів та інших станів, що потребують постійного або довготривалого прийому НПЗЗ. Інтеграція наночастинок металів у молекули НПЗЗ також може сприяти створенню більш ефективних ліків з покращеним профілем безпеки, що є важливим кроком на шляху до зниження побічних ефектів та підвищення якості життя пацієнтів, які потребують такої терапії.

2.2.3 Модуляція «ефекторних функцій» аферентних терміналів *n. vagus*

Модифікований НПЗЗ амтолметину гуацил (найзилат), який нещодавно з'явився на фармацевтичному ринку, демонструє унікальні фармакологічні властивості, зокрема завдяки своєму впливу на специфічні рецептори, здатні взаємодіяти з гомованіл-заміщеними лігандами (ванілоїдами). Ці рецептори належать до класу ванілоїдних або капсаїцинових рецепторів, що є частиною більш широкої групи – TRP (*transient receptor potential*) катіонних каналів. Вони входять до суперсімейства TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid 1*), яке є одним з шести відомих підтипів цього суперсімейства. Взаємодія амтолметину гуацилу з рецепторами TRPV1 є важливим етапом у його фармакодинаміці, особливо на стадії до того, як препарат потрапить у системний кровотік. Така взаємодія спричиняє активацію каскаду біохімічних процесів, які, зокрема, включають стимуляцію нітрогенової синтази (NO-синтази), що призводить до утворення оксиду азоту, а також зниження продукції соляної кислоти (HCl) у шлунку. Окрім цього, амтолметин гуацил має здатність пригнічувати перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), яке, в свою чергу, зменшує рівень оксидативного стресу, що є важливим механізмом у боротьбі з запаленням та іншими шлунково-кишковими розладами [101, 168].

Додавши більше контексту до цього дослідження, варто відзначити, що препарати, які взаємодіють із TRPV1 рецепторами, відкривають нові горизонти в терапії захворювань ШКТ, зокрема тих, що супроводжуються запальними процесами та підвищеним рівнем оксидативного стресу. Рецептори TRPV1 мають важливу роль у модуляції болю, запалення та терморегуляції, а тому їх специфічне модулювання може бути перспективним підходом для лікування таких захворювань, як гастрит, ВХ шлунка та інші запальні стани ШКТ. Тому амтолметин гуацил може стати важливим інструментом у лікуванні виразкових захворювань

шлунка завдяки своїм подвійним ефектам: зменшенню кислотності та антиксерозному впливу.

Згідно з даними літератури, TRPV1-рецептори локалізуються не лише на чутливих нейронах системи *n. vagus* та трійчастого нерву (*n. trigeminus*), а й в симпатичних нервових сплетеннях ШКТ, сечового міхура, а також у низці структур центральної нервової системи, таких як смугасте тіло (*corpus striatum*), гіпокамп і ядра мозочка. Крім того, ці рецептори виявляються на епітеліоцитах кишечника та сечового міхура, що свідчить про їхню універсальність і важливу роль у модуляції різноманітних фізіологічних процесів [101].

Особливу увагу варто приділити нейронним сплетенням шлунка, які майже на 90–100% складаються з синаптичних закінчень прегангліонарних волокон *n. vagus* [168]. Це підкреслює значення блукаючого нерва у регуляції діяльності ШКТ, особливо в контексті аферентної і ефекторної функцій цього нерва. Механізм «ефекторної функції» аферентних закінчень, зокрема їх здатність до модуляції через нейропептиди, відкриває нові можливості для лікування гастроентерологічних захворювань. Відомо, що на певних чутливих терміналях блукаючого нерва є везикули, які містять нейропептиди, зокрема субстанцію Р (SP), CGRP та ін., які безпосередньо впливають на функцію аферентних волокон [92, 169]. Це дозволяє розглядати модуляцію активності аферентних закінчень як один з перспективних підходів до гастроентеропротекторної терапії, оскільки регуляція нейропептидної активності може сприяти зменшенню запалення, покращенню шлунково-кишкової перистальтики та зниженню симптомів болю.

Моделювання активності рецепторів TRPV1 і нейропептидної передачі на рівні нервових сплетень шлунка та кишечника, а також їхнього впливу на епітеліоцити, може сприяти розвитку нових методів лікування різноманітних гастроентерологічних захворювань. Особливо важливим є те, що цей підхід може мати мінімальні побічні ефекти в

порівнянні з традиційними лікарськими засобами, що впливають безпосередньо на кислотно-лужний баланс або СОШ.

2.2.4 Комбіновані НПЗЗ з гастро- та/або ентеропротекторними препаратами

Одним із напрямків покращення профілю безпечності НПЗЗ є створення комбінованих препаратів, що поєднують НПЗЗ з гастро- та/або ентеропротекторними засобами або з лікарськими засобами, які мають політропні фармакологічні властивості. До таких препаратів належать, зокрема, тіотріазолін, кверцетин, вінборон та інші.

Так, у 70-х роках ХХ ст. співробітники **Державного підприємства «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (м. Харків, Україна)** розробили комбінований препарат *ацетилсаліцилової кислоти та кверцетину*, який отримав назву **кверсалін**. Це дослідження стало основою для подальших розробок комбінованих засобів, що мають додаткові захисні властивості для ШКТ.

Через 30 років науковці **Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)** запропонували комбінований лікарський засіб, який поєднував в собі НПЗЗ – *диклофенак натрію з кверцетином* – **диклокор**.

Окрім того, науковці **Дніпровського державного медичного університету та Запорізького державного медико-фармацевтичного університету** розробили комбінований препарат **індотрил**, що містить *індометацин та тіотріазолін*. Цей препарат демонструє ефективність у зниженні запалення та захисті СОШ від шкідливого впливу НПЗЗ, завдяки комбінації протизапальних та захисних властивостей.

У світовій практиці також активно використовуються комбіновані препарати «НПЗЗ + гастро- та/або ентеропротектор». Серед таких можна виділити:

- **артротек** (диклофенак натрію + мізопростол);
- **аспіфат** (ацетилсаліцилова кислота + сукральфат);
- **дуюксис** (ібупрофен + фамотидин);
- **вімово** (напроксен + езомепразол);
- **аксорид** (кетопрофен + езомепразол);
- **тіоаспекард** (ацетилсаліцилова кислота + тіотріазолін) та ін.

Ці препарати значно покращують терапевтичний ефект, знижуючи ризик розвитку гастроінтестинальних ускладнень, пов'язаних із тривалим застосуванням НПЗЗ, зокрема виразки шлунка та ДПК, гастритів та інших запальних захворювань. Комбінація НПЗЗ з гастропротекторами також дозволяє зменшити ризик розвитку таких ускладнень, як шлункові кровотечі, що значно підвищує безпеку застосування цих препаратів у клінічній практиці [193, 224, 289].

Таким чином, створення комбінованих препаратів із НПЗЗ і гастропротекторами є важливим кроком до покращення ефективності лікування запальних захворювань, забезпечуючи не тільки зменшення запалення, але й зниження побічних ефектів, що виникають через вплив НПЗЗ на шлунково-кишковий тракт. Враховуючи високий рівень безпеки та ефективності таких препаратів, їхнє застосування набуває дедалі більшого поширення в клінічній практиці.

Крім згаданих раніше підходів до покращення профілю безпечності НПЗЗ та зниження їх негативного впливу на ШКТ, в останні роки активно розробляються й інші стратегії. Однією з таких є використання репаратів, зокрема таких препаратів, як даларгін, солкосерил та інші. Репаранти є засобами, які сприяють відновленню тканин, стимулюючи процеси загоєння та регенерації ушкоджених клітин. Вони здатні значно знижувати запалення та покращувати мікроциркуляцію в зоні ушкоджень, що особливо важливо при лікуванні гастропатії, індукованої НПЗЗ.

Також важливим напрямком є використання антиоксидантів, таких як мексидол та гіпоксен. Антиоксиданти здатні нейтралізувати шкідливий вплив вільних радикалів, які утворюються під впливом НПЗЗ, зменшуючи оксидативний стрес та запальні реакції, що відіграють ключову роль у розвитку пошкоджень СОШ та інших органів ШКТ. Вони забезпечують захист клітин від ушкоджень, сприяють відновленню їх функцій і знижують ймовірність розвитку серйозних ускладнень, таких як виразки та ерозії.

Іншим перспективним підходом є використання актопротекторів, зокрема метапроту, які мають властивість стимулювати регенерацію тканин та підвищувати їх стійкість до негативних факторів, включаючи дію НПЗЗ. Актопротектори активно впливають на метаболічні процеси в клітинах, що підвищує їх функціональну активність та здатність до відновлення після ушкоджень.

Використання біофлаваноїдів, таких як рутин та кверцетин, також є важливим напрямком у зниженні шкідливого впливу НПЗЗ на ШКТ. Ці сполуки мають потужні антиоксидантні, протизапальні та судинозміцнювальні властивості, що дозволяє знижувати запальні процеси в СОШ, покращувати її кровопостачання та захищати від ушкоджень, спричинених лікарськими засобами. Крім того, біофлаваноїди можуть допомагати відновлювати епітеліальні клітини та зменшувати набряк, що є важливим для запобігання розвитку виразок і ерозій.

Похідні амінокислот також знайшли своє застосування в контексті зниження токсичної дії НПЗЗ. Вони мають важливе значення для підтримки клітинного метаболізму, сприяючи відновленню пошкоджених тканин та підвищуючи їх стійкість до стресових умов. Препарати, що містять амінокислоти, здатні підтримувати рівень необхідних для регенерації молекул та ферментів, що забезпечують нормалізацію функцій тканин і зменшення ушкоджень при гастропатії.

Ці підходи є важливою складовою сучасних стратегій для покращення безпечності НПЗЗ, що дозволяє не лише знизити їх побічні ефекти на шлунково-кишковий тракт, але й покращити терапевтичні результати, зменшуючи ризики розвитку серйозних ускладнень. Врахування таких засобів у комплексній терапії забезпечує більш ефективне та безпечне лікування пацієнтів, які потребують застосування НПЗЗ.

2.3 Антиульцеровгенна дія засобів біологічної терапії

Новим і перспективним напрямком підвищення безпечності НПЗЗ є застосування засобів біологічної терапії, джерелами яких виступають мікроорганізми, органи та тканини рослинного чи тваринного походження, клітини або рідини (зокрема кров і плазма) людського або тваринного походження, а також біотехнологічні клітинні конструкції. Цей підхід має великий потенціал у зменшенні побічних ефектів, пов'язаних з традиційними НПЗЗ, а також у покращенні загального профілю безпеки таких препаратів, зокрема в контексті їхнього впливу на шлунково-кишковий тракт.

Згідно з сучасними дослідженнями, існують численні докази ефективності біологічних препаратів у лікуванні виразкової патології в експериментальних умовах. Так, групою дослідників з Японії у 2019 р. було експериментально доведено лікувальну дію мезенхімальних стромальних клітин, отриманих з жирової тканини, при НПЗЗ-індукованій гастропатії у свиней [270]. Мезенхімальні стовбурові клітини мають високий потенціал для регенерації пошкоджених тканин завдяки своїм протизапальним властивостям і здатності до диференціації в різні типи клітин. Зокрема, у цьому експерименті було показано, що введення цих клітин допомагає знижувати запалення, зменшувати рівень оксидативного стресу та відновлювати пошкоджені СОШ.

Що цікаво, дослідники продемонстрували порівнянну ефективність як субмукозного введення мезенхімальних стовбурових клітин, так і використання екстрактів зазначених клітин при експериментальній індометациновій гастропатії. Це відкриття має суттєве значення, оскільки застосування екстрактів клітин може мати переваги в контексті легкості виробництва та стандартизації лікувальних засобів. Таке застосування дозволяє уникнути труднощів, пов'язаних з трансплантацією живих клітин, і може стати більш доступним та безпечним способом лікування НПЗЗ-індукованих уражень ШКТ.

Перспективність такого підходу підкріплюється також тим, що мезенхімальні стовбурові клітини мають здатність впливати на численні механізми регенерації, включаючи активацію антиоксидантних механізмів, зниження прозапальних цитокінів і стимулювання загоєння ушкоджених тканин. Таким чином, застосування біологічної терапії, зокрема мезенхімальних стовбурових клітин, у лікуванні гастропатій, індукованих НПЗЗ, відкриває нові можливості для безпечної та ефективної терапії, зокрема у пацієнтів, які потребують тривалого лікування протизапальними засобами.

Аскарів М.Б. та співавт. на моделі аутоімунної виразки шлунка, що була індукована субплантарним введенням водно-сольової суміші розчину алогенного гомогенату СОШ та ад'юванту Фрейнда, продемонстрували високу ефективність аутологічних мезенхімальних стромальних клітин, отриманих з кісткового мозку [9]. Це дослідження стало важливим кроком у розвитку клітинної терапії для лікування виразкових уражень шлунка, оскільки показало здатність мезенхімальних стовбурових клітин до стимулювання процесів регенерації і загоєння СОШ, індукованих аутоімунним запаленням.

У подальших дослідженнях, вчені тієї ж групи звернули увагу на біорегуляторні пептиди, отримані з тканини селезінки (спленопід), і продемонстрували їх ефективність у лікуванні виразки шлунка на аналогічній моделі у щурів [10]. Виявилось,

що спленопід, який містить пептиди з високою біологічною активністю, сприяє значному прискоренню фаз регенерації в ділянці виразкового дефекту. Це забезпечує перехід до проліферативно-репаративних процесів, що є важливим етапом у загоєнні виразок. Зокрема, було встановлено, що застосування спленопіду прискорює відновлення СОШ та знижує запалення в місці ураження.

Такі результати вказують на те, що біорегуляторні пептиди, отримані з тканини селезінки, можуть бути ефективними не лише в контексті стимуляції процесів загоєння виразок, але й у зниженні рівня запалення та покращенні регенерації тканин. Ці дані відкривають нові можливості для використання пептидної терапії в клінічній практиці для лікування гастропатій, індукованих різними факторами, зокрема НПЗЗ. Подальші дослідження в цьому напрямку можуть допомогти вдосконалити терапевтичні підходи та підвищити безпеку лікування пацієнтів із гастроентерологічними захворюваннями.

Лоренц С. Е. та співавт. (2018 р.) показали, що введення пептидного комплексу з тканин свинячих нирок сприяє значному зменшенню вираженості запального процесу в ділянці індометацин-індукованого виразкового ураження шлунка. Це було підтверджено зниженням концентрації ЦОГ-2 в СОШ, що є важливим маркером запалення, а також ослабленням оксидативного пошкодження клітин шлунка. Крім того, введення пептидного комплексу стимулювало посилення ферментного антиоксидантного захисту клітин шлунка [150]. Такі результати свідчать про те, що пептиди, отримані з тканини свинячих нирок, можуть мати виражену протизапальну та антиоксидантну активність, яка робить їх потенційно корисними в лікуванні виразкових захворювань, індукованих НПЗЗ. Використання біорегуляторних пептидів з тканин органів, зокрема нирок, відкриває нові перспективи для покращення терапевтичних стратегій у гастроентерології.

Дослідження *Гулевського А. К. та співавт.* показало, що внутрішньом'язове введення низькомолекулярної фракції кордової крові (до 5 кДа) великої рогатої худоби щурам з експериментально індукованою ацетилсаліциловою кислотою виразкою шлунка також має виражений лікувальний ефект. Зокрема, було відзначено нормалізацію рівня реактантів, зокрема з 2-тіобарбітуровою кислотою, а також активності лужної фосфатази в крові, що свідчить про зниження запального процесу в СОШ. Крім того, введення цієї фракції прискорювало процеси регенерації СОШ, що сприяло повному загоєнню виразкового ураження [75]. Ці результати підкреслюють важливість застосування низькомолекулярних фракцій біологічно активних речовин для лікування гастропатій, зокрема виразок, індукованих ацетилсаліциловою кислотою, оскільки вони можуть знижувати запалення, покращувати регенерацію тканин і прискорювати загоєння уражених ділянок шлунка.

Таким чином, ці дослідження підтверджують потенціал використання біорегуляторних пептидів та низькомолекулярних фракцій біологічних продуктів для розробки нових терапевтичних стратегій, спрямованих на зменшення запалення і сприяння регенерації СОШ при НПЗЗ-індукованих виразках.

Плацентарна терапія, яка застосовується в комплексній терапії захворювань та регенерації тканин, має довгу історію, що налічує понад століття. Вже з початку ХХ ст. дослідження в цій галузі активно розвивались. У 1933 р. *проф. Філатов В.П.* запропонував використовувати препарати плаценти як допоміжну терапію при трансплантації тканин. Це стало основою для його досягнення в 1943 р., коли йому вдалося здійснити часткову наскрізну трансплантацію рогівки ока. Проте перші повідомлення про противиразкову активність екстракту плаценти з'явилися в 1969 р., коли *Takagi K. та співавт.* довели ефективність цього екстракту на моделі виразки шлунка у щурів, індукованої субсерозним введенням оцтової кислоти [237].

Сучасні наукові досягнення в цій сфері також не стоять на місці. Одним з важливих кроків стало розроблення та впровадження технології кріоконсервування плацентарної тканини [69, 177, 184, 203].

Плацента, як орган, що забезпечує зв'язок між організмом матері та плодом, є потужним «депо» та продуцентом біологічно активних речовин, необхідних для росту та розвитку плоду. Вона виконує безліч функцій, таких як трофіка та білковий синтез, газообмін, гормонovidілення, регуляція кров'яного тиску, зсідання крові, антитоксична функція, депонування біологічно активних речовин, імунна регуляція та контроль за процесами ПОЛ [69, 76, 120, 218]. Крім того, у плаценті є висока активність низки ферментів, таких як моноамінооксидаза, цитохромоксидаза, каталаза, НАД- і НАДФ-діафори, сукцинатдегідрогеназа, а також ферменти, які беруть участь у згортанні крові та фібринолізі. Плацента є джерелом численних цитокінів, зокрема інтерлейкінів (ІЛ1, ІЛ6, ІЛ8, ІЛ2), що мають важливе значення для активації неспецифічної резистентності організму. Крім того, вона продукує трансформуючий фактор росту, що стимулює репарацію тканин, активуючи мезенхімальні клітини та процеси неоваскуляризації [184, 203].

Плацентарні препарати також містять фактори росту, які сприяють відновленню тканин, загоєнню пошкоджень та стимуляції регенерації [203]. Важливо зазначити, що плацента є джерелом також системних білкових та стероїдних гормонів, цитомединів, імунних факторів, які мають важливе значення для підтримання гомеостазу організму. Екстракт плаценти здатний впливати на органи-мішені, стимулюючи їх функціонування. В результаті цього підвищується неспецифічна резистентність організму до зовнішніх негативних факторів та стресових впливів, а також стимулюються репаративні властивості клітин при пошкодженнях та різних захворюваннях [203].



РОЗДІЛ 3

НЕЙРОФІЗІОЛОГІЯ ГАСТРОПРОТЕКЦІЇ: ФОКУС НА АГОНІСТИ ВАНІЛОЇДНИХ РЕЦЕПТОРІВ (TRPV1)

Відомо, що основним фактором, який забезпечує кислотно-пептичний баланс шлунка, є утворення HCl, що безпосередньо впливає на ефективність процесу травлення. Підвищена активність факторів агресії, що містяться у шлунковому соку, не лише сприяє перетравленню їжі, а й ускладнює процеси репарації та відновлення СОШ. З огляду на це, з метою корекції кислотності шлункового соку у 1946 р. американський професор хірургії *Dagsted L.* запропонував новаторський метод зниження кислотності шляхом денервації парієтальних гранулоцитів, що продукують HCl, через ваготомію – пересічення гілок *n. vagus*.

У подальшому, після появи нових фармакологічних препаратів, що мають здатність знижувати секрецію шлункового соку, таких як H₂-гістаміноблокатори (циметидин – 1976 р.; ранітидин – 1979 р.; фамотидин – 1984 р.), а також ІПП (омепразол – 1979 р.; лансопрозол – 1991 р.), можливість хірургічного втручання стала значно обмеженою. Вже до 1993 р. була сформована тенденція до відмови від ваготомії завдяки ефективності та зручності застосування медикаментозних засобів для корекції кислотності шлункового соку [161, 246].

Однак, незважаючи на високу ефективність та поширене застосування антисекреторних препаратів, останні десятиліття клінічних спостережень виявили низку суттєвих недоліків таких терапевтичних стратегій. Наприклад, H_2 -гістаміноблокатори поступаються за ефективністю ІПП, що пояснюється явищем «втомлення рецепторів», коли тривале використання цих засобів спричиняє зниження їх терапевтичної активності. Водночас, довготривале застосування ІПП спричиняє значні зміни в шлунковому середовищі, зокрема сприяє розвитку гіпоацидності, що, в свою чергу, призводить до порушення всмоктування важливих нутрієнтів, таких як вітамін B_{12} , залізо (Fe^{2+}), магній (Mg^{2+}) і кальцій (Ca^{2+}). Це може стати фактором ризику розвитку дефіцитів, таких як гіповітаміноз або мінеральні порушення, що підвищують ймовірність розвитку остеопорозу, гіпергастринемії та надмірного бактеріального росту в ШКТ.

Додатково зміни в мікробіоті ШКТ, що виникають у результаті порушень кислотно-лужного балансу, можуть сприяти розвитку дисбактеріозу, який, в свою чергу, є каталізатором запальних процесів у СОШ та товстій кишці. Ці запальні процеси характеризуються порушенням балансу між про- та протизапальними цитокінами, розвитком нітрозоксидативного стресу, а також деградацією колагенових і неколагенових білків слизу, що веде до руйнування слизового бар'єру та зниження його захисних властивостей. Зниження інтегритету СО спричиняє зменшення її резистентності до агресивних факторів шлункового соку та уповільнює регенераційні процеси в ШКТ [6, 136].

Таким чином, необхідність подальших досліджень у напрямку покращення ефективності антисекреторних препаратів, а також вивчення механізмів розвитку побічних ефектів від їх тривалого застосування стає важливою для оптимізації лікування захворювань, пов'язаних з порушенням кислотності шлункового соку. Враховуючи складність взаємодії між медикаментозними засобами та шлунково-кишковою мікробіотою, а також потенційний вплив на регенераційні

процеси СОШ, подальше вдосконалення лікувальних стратегій є невід'ємною частиною сучасної гастроентерології.

Наведені дані та результати детальних досліджень регуляторних біомеханізмів, які забезпечують підтримку структурно-функціонального гомеостазу СОШ, підкреслюють необхідність пошуку нових, більш ефективних підходів до гастропротекторної терапії. Оскільки механізми, що забезпечують підтримку гомеостазу СОШ, є складними та багатофакторними, це спонукає до активних наукових пошуків щодо оптимізації лікувальних стратегій для профілактики і лікування захворювань, пов'язаних із порушенням кислотно-пептичної рівноваги.

Особливої уваги в цьому контексті заслуговують результати, що отримані за допомогою імуногістохімічних методів, щодо наявності великої кількості нейропептидів у складі первинних аферентних закінчень. Це відкриття стало важливим кроком у нейрофізіології, оскільки виявило, що аферентні нервові волокна, які складаються з чутливих нервових волокон, містять широкий спектр нейропептидів, серед яких аргінін-вазопресин, вазоактивний інтестинальний поліпептид, гастрин-релізінг пептид, галанін, динорфін, кальцитонін-генноспоріднений пептид, кортикотропін-релізінг фактор, лей-енкефаліни, мет-тирозил-лізин, нейрокінін А, нейропептид К, окситоцин, релізінг-фактор гормону росту, соматостатин, субстанція Р, фактор росту нервів, холецистокінін, еледоізін та інші.

Ці нейропептиди відіграють важливу роль у процесах нейрогуморальної регуляції, оскільки здатні рухатись не лише доцентрово, тобто від периферії до центральної нервової системи, а й антидромно – від центральної нервової системи до периферичних органів. Така двонаправленість їхнього руху дає змогу нейропептидам не тільки виконувати традиційні функції передачі інформації між нервовими клітинами, але й регулювати складні фізіологічні процеси, зокрема, зміни в

секреторній активності органів, чутливості тканин і реакціях на різноманітні стресові фактори.

Окрім того, ці нейропептиди здатні вивільнятися екзоцитозом у відповідь на хімічні чи фізичні стимули, що діють на чутливі нервові термінали. Це відкриття надає нові можливості для дослідження впливу різноманітних хімічно-активних речовин, які можуть модулювати ці процеси. Таким чином, спрямування досліджень на вивчення молекул, що можуть впливати на секрецію або активність нейропептидів, може стати важливим напрямком у розробці нових гастропротекторних препаратів, здатних регулювати біомеханізми, що відповідають за підтримку гомеостазу СОШ [115].

Цей підхід відкриває нові горизонти для фармакологічної корекції порушень ШКТ, зокрема для створення препаратів, які можуть впливати на нервово-імунні взаємодії та покращувати функціонування СОШ. Оскільки нейропептиди мають важливе значення у регуляції фізіологічних процесів ШКТ, пошук хімічно-активних речовин, що здатні коригувати дисфункцію цих молекул, стане важливим етапом у розробці більш ефективних засобів для лікування та профілактики гастропатій, які виникають внаслідок порушення гомеостазу СОШ. Оскільки нервово-імунна взаємодія в ШКТ є надзвичайно складною та багатогранною, це відкриває нові можливості для розробки інноваційних терапевтичних стратегій, що враховують ці механізми на молекулярному рівні.

Іннервацію ШКТ забезпечують дві основні мережі нервових волокон: мієнтеричне (*міжм'язове, Ауєрбахівське*) та підслизове (*Мейснерівське*) сплетення, які разом утворюють ентеричну нервову систему. Ця система, яка є складовою частиною центральної нервової системи (ЦНС), містить більше 100 млн нейронів, включаючи сенсорні нейрони, інтернейрони та мотонейрони, що перевищує кількість нейронів у спинному мозку людини. Тому ентеричну нервову систему часто

описують як «переміщену» частину ЦНС, оскільки вона має величезне значення в регуляції функцій травного тракту, а її взаємодія з іншими частинами нервової системи визначає багато фізіологічних і патологічних процесів в організмі людини [62].

Нервові сплетення шлунка, в основному, складаються із синаптичних закінчень прегангліонарних волокон *n. vagus*, які становлять близько 90-100% від загальної кількості нервових волокон. Ці волокна мають важливе значення у регуляції шлункових функцій, зокрема, в контролі секреції шлункових соків і моторики шлунка [15]. Важливим аспектом є концепція «ефекторної функції» аферентних закінчень, яка стосується здатності нервових закінчень передавати сигнали, що впливають на організм. Ці закінчення мають велику кількість везикул, які містять нейропептиди, зокрема SP, CGRP, нейрокінін А (НКА), що мають значний вплив на фізіологічні процеси в ШКТ зокрема, на регуляцію запальних та больових процесів, а також на підтримання гомеостазу СОШ.

Завдяки своїй здатності виділятися через екзоцитоз у відповідь на різноманітні хімічні та фізичні стимули, ці нейропептиди можуть регулювати активність аферентних закінчень, впливаючи на нервово-імунні механізми. Цей механізм є основою для нових підходів у гастропротекторній терапії, оскільки модуляція активності нейропептидів та аферентних закінчень може стати ключовим фактором у попередженні та лікуванні захворювань шлунка та ШКТ загалом. Таким чином, наукові розробки в цій галузі можуть привести до створення ефективних фармакологічних препаратів, які змінюватимуть не тільки функціональний стан шлунка, але й поліпшуватимуть загальний стан здоров'я пацієнтів, зменшуючи ризики розвитку гастропатій та підвищуючи ефективність лікування.

У 1967 р. венгерський фізіолог *Jancso N. та співавт.* встановили, що серед іритантів, які впливають на первинні аферентні волокна, тільки активний компонент червоного

гострого перцю (*Capsicum frutescens*) – капсаїцин та йому подібні ванілоїди, залежно від дози, здатні не тільки викликати гостре збудження, але й спричиняти тривалу рефрактерність (десенситизацію). Це відкриття стало важливим кроком у розумінні механізмів, що лежать в основі впливу цих сполук на нервову систему, а також виявило їх потенціал для терапевтичного застосування [115].

Десенситизуюча дія ванілоїдів, зокрема капсаїцину, зумовила використання екстракту червоного гострого перцю в якості зовнішнього засобу для лікування різних патологій, таких як постгерпетична невралгія, діабетична нейропатія, невралгія трійчастого нерва, ревматоїдний артрит, гострий первинний ідіопатичний полірадикулоневрит (синдром Гійєна – Барре). Застосування капсаїцину в концентраціях 0,025-0,25% показало свою ефективність у зменшенні болю та покращенні якості життя пацієнтів, які страждають від цих захворювань. Це відкриття започаткувало нові підходи до фармакотерапії, в основі яких лежить використання природних і хімічних сполук для модуляції нейропатичних болів і нейродегенеративних процесів.

Взаємодія капсаїцину з рецепторами плазматичної мембрани, зокрема з рецепторами на нервових волокнах типу C і Аδ (дельта), є важливим аспектом його дії. Ці рецептори належать до ноцицептивної аферентної системи, що відповідає за передачу болю і інших сенсорних стимулів до центральної нервової системи. Відповідно до даних літератури, капсаїцин активує рецептори TRPV1, які, при активації спричиняють вивільнення нейропептидів, таких як SP та CGRP, що є важливими для модуляції запальних процесів та больових відчуттів [65]. Це дозволяє капсаїцину не лише змінювати сенсорні сигнали, але й здійснювати регуляцію нейропатичних реакцій через механізми десенситизації, що має значення для терапевтичного впливу на хронічні болі.

Таким чином, капсаїцин і ванілоїди відкривають нові можливості для лікування болю, а також для розробки

терапевтичних стратегій, які можуть включати модуляцію нейропептидних шляхів, пов'язаних з болем, запаленням і нейрогенними процесами.

Немієлінізовані С-волокна з діаметром від 0,4 до 1,2 мкм відповідають за проведення нервових імпульсів зі швидкістю 0,5–2 м/с від хеморецепторів до вегетативних нейронів бічних рогів спинного мозку (синаптичний відділ нервової системи), а також до ЦНС. Ці волокна забезпечують відчуття хронічного болю, який є нелокалізованим і часто має тупий, ниючий характер. На відміну від них, тонкі мієлінізовані А δ -волокна, діаметр яких коливається від 2 до 5 мкм, забезпечують більш швидке проведення нервового імпульсу (12–30 м/с) від механорецепторів та терморецепторів до мотонейронів передніх рогів спинного мозку, а також до ЦНС. Завдяки високій швидкості проведення імпульсу ці волокна сприяють виникненню відчуття гострого, локалізованого болю [65, 66].

Здатність цих рецепторів взаємодіяти з гомованілізаміщеними лігандами та селективно модулювати локальну «ефекторну функцію» первинних аферентних волокон стала передумовою для визначення цих рецепторів як ванілоїдних. Ванілоїдні рецептори VR1 належать до суперсімейства TRP, що включають катіонні канали, які реагують на різні фізичні та хімічні стимулятори. Всі ці рецептори формують одне з шести суперсімейств, зокрема TRPV1, що є ключовим для розуміння механізмів болю та запальних реакцій. Активація VR1 каналів, зокрема, за допомогою капсаїцину, є важливим аспектом досліджень, спрямованих на вивчення болю та розробку нових підходів до його лікування [213].

Ці рецептори мають важливе значення не лише для фізіологічного відчуття болю, але й для регуляції інших процесів у нервовій системі, таких як терморегуляція та запалення. Тому дослідження їх функцій та модулювання активності VR1 рецепторів представляє значний інтерес для фармакології та нейрофізіології, особливо в контексті

розробки нових методів лікування хронічного болю та запальних захворювань.

Рецептори TRPV1 локалізуються на чутливих нейронах системи *n. vagus* та *n. trigeminus*, в симпатичних нервових сплетеннях, що іннервують такі органи, як кишечник і сечовий міхур, а також у деяких структурах ЦНС, зокрема в *corpus striatum*, гіпокампі, та ядрах мозочка. Окрім того, вони знаходяться в епітеліоцитах кишечника та сечового міхура, а також в інших органах і тканинах, що підкреслює їх широку роль у регуляції функцій різних систем організму [105, 106, 107].

Особливу увагу привертають фундаментальні дослідження в галузі нейрогастроентерології, що були спрямовані на вивчення ролі нейропептидів, таких як CGRP1, SP і нейропептид Y (NP-Y), у регуляції моторики та функціонуванні сенсорних нейронів ШКТ. Одними із новаторів таких досліджень стали *Holzer P. та співавт.*, чия робота значно надала розуміння молекулярних механізмів, які лежать в основі гастроінтестинальних процесів [105, 106, 107].

Відзначаються також значні досягнення у вивченні гастропротекторної активності агоністів ванілоїдних рецепторів, зокрема капсаїцину. *Mozsik G. та співавт.* опублікували монографію «Capsaicin-sensitive neural afferentation and the gastrointestinal tract: from bench to bedside», що стала основним джерелом для подальших досліджень і практичного використання капсаїцину в гастроентерології [168, 169, 171]. У 2014 р. у роботі «Capsaicin-sensitive afferentation and human gastrointestinal tract» представлено результати імуногістохімічних досліджень, що підтвердили вивільнення аферентними волокнами ШКТ нейропептидів (CGRP, SP) у відповідь на стимулюючий вплив капсаїцину [46].

Дослідження регуляції функціональної активності та чутливості TRPV1 активно продовжуються, оскільки цей рецептор відіграє ключову роль у механізмах болю, запалення, а також у функціонуванні ШКТ та інших органів. TRPV1 є

чутливим до різноманітних стимулів, як неспецифічних, так і специфічних.

До неспецифічних активаторів TRPV1 належать термічний фактор, кислотно-основні зміни та іонний дисбаланс. Так, температура від +43,0 до +52,0°C стимулює рецептори через тепло, а ацидоз ($\text{pH} < 6$) та алкалоз ($\text{pH} > 8$) активують ці рецептори через зміни кислотно-основного балансу. Також іонний дисбаланс та зміни трансмембранного потенціалу можуть активувати TRPV1 рецептори.

До специфічних активаторів, які мають значний ефект на TRPV1, належать компоненти спецій, природні токсини та ендogenousні та екзогенні сполуки. Серед компонентів спецій капсаїцин з червоного гострого перцю (*Capsicum frutescens*) є найбільш відомим активатором TRPV1, з пекучістю на рівні 16 млн одиниць шкали Сковіла. Також до активаторів належать гінгерол та зінгерон з імбиру (*Zingiber officinal*), що мають пекучість до 16 тис. одиниць шкали Сковіла, а також ізотіоціанати (хрін, гірчиця, васабі) і аліцин (часник). Природні токсини, такі як резинеферотоксин, що міститься в молочаї смолоносному (*Euphorbia resinifera*) з пекучістю 16 млрд одиниць шкали Сковіла, також можуть активувати TRPV1. Крім того, тініатоксин (молочай Пуассона) та ванілотоксини (отрута тарантулів) є потенційними активаторами. Серед ендogenousних та екзогенних сполук анандамід (етаноламід арахідонової кислоти) є важливим активатором при запаленнях, а H_2S , що генерується в ентеричній нервовій системі, також може стимулювати TRPV1 рецептори. Інші сполуки, такі як лейкотрієн B_4 , метаболіти парацетамолу та різні кислоти, також мають здатність активувати ці рецептори.

Особливе значення серед ендogenousних активаторів має **анандамід**, який є метаболітом арахідонової кислоти та важливим активатором TRPV1. Це зумовлює активацію рецептора при запальних процесах будь-якої етіології, оскільки арахідонова кислота є попередником ейкозаноїдів, що регулюють запалення [262].

H_2S , як газотрансмітер, що генерується в ентеричній нервовій системі, є ще одним важливим ендogenousним активатором. Він здатний активувати TRPV1, що сприяє збільшенню секреції хлоридів та покращенню моторики кишечника. Проте, цікавою є також здатність десенситизації ванілоїдних рецепторів за допомогою капсазепіну або капсаїцину, що в результаті нівелює TRPV1-міметичну дію гідроген сульфідну [210]. Це відкриває можливість для подальшого вивчення механізмів десенситизації TRPV1 та їх терапевтичного застосування при лікуванні запальних захворювань.

Таким чином, активність TRPV1 рецепторів є критично важливою для розуміння не тільки механізмів болю та запалення, а й для створення нових методів терапії різних захворювань, пов'язаних з дисфункцією нервово-імунної системи, таких як гастроентерологічні розлади, біль та запалення [60].

Активація релізингу нейропептидів з капсаїцин-чутливих ноцицептивних терміналей має важливе значення не тільки для механізмів болю, але й для регуляції функцій ШКТ. Особливо цікавим є те, що активація цих терміналей може відбуватись навіть без ініціації больового сигналу, тобто без розвитку деполяризації, що зазвичай призводить до генерації потенціалів дії. Це може бути зумовлено прямою дією ванілоїдів (наприклад, капсаїцину) на неселективні катіонні канали або на іонні канали, чутливі до водню (кислоточутливі канали). Такий механізм дозволяє зберігати високий рівень функціональної активності нейропептидів, навіть за відсутності типового больового стимулу.

Дослідження модюляторів активності TRPV1, таких як агоністи та антагоністи (наприклад, капсазепін, рутеній червоний), є одними з провідних напрямків у сучасній фармакології. Вивчення їхнього впливу на функціональний стан ШКТ та на ноцицептивну аферентацію дозволяє глибше зрозуміти механізми болю і регуляції функцій ШКТ.

Такі дослідження допомагають розробляти нові терапевтичні стратегії для лікування гастропатій, порушень моторики та запальних захворювань.

Вітчизняні науковці, зокрема *проф. Заячківська О.С. та проф. Гжегоцький М.Р.*, провели дослідження значення ванілоїдної аферентації в ендогенній стрес-лімітуючій системі органів травлення. Вони встановили, що денервація капсаїцином при кислотно-пепсиновому цитолізі підсилює прояви функціональної неспроможності епітеліального бар'єру. Це призводить до виснаження компенсаторних механізмів вазорегуляції та порушення обмінно-трофічних процесів, що негативно впливає на процеси загоєння виразок [284].

Дослідження *Helyes Z. та співавт.* на моделі ад'ювантного артрити у щурів показали, що ванілоїдна десенситизація може мати негативні наслідки для регуляції запальних процесів. Вони довели, що введення резинеферотоксину, який спричиняє десенситизацію ванілоїдних рецепторів, інгібує вивільнення соматостатину з первинних аферентів. Це, в свою чергу, виснажує контррегуляторні механізми, які зазвичай допомагають контролювати запалення, що спричиняє посилення прозапальних процесів [82].

Ці дослідження підкреслюють важливість ретельного балансування активності ванілоїдних рецепторів для забезпечення оптимальної функції органів і систем, а також роль нейропептидів у регуляції запалення та болю. Вони також відкривають нові горизонти для розробки ефективних терапевтичних засобів, які можуть мати значний вплив на гастроентерологічні розлади, запальні захворювання та біль.

Особливу увагу заслуговують дослідження, спрямовані на пошук нової генерації ЛЗ з гастропротекторною дією серед агоністів VR1. Зокрема, науковці приділяють значну увагу можливостям використання агоністів рецепторів TRPV1 для створення ефективних та безпечних засобів, здатних не лише

знімати запалення, але й захищати шлунково-кишковий тракт від побічних ефектів, характерних для традиційних НПЗЗ. Одним з таких інноваційних ЛЗ є амтолметин гуацил (АМГ), клінічна ефективність якого вже була доведена в низці досліджень, що підтверджують його гастропротекторні властивості [63].

АМГ є вдосконаленою молекулою добре відомого на Заході «традиційного» НПЗЗ толметину, що має тривалу історію клінічного застосування. Толметин використовувався в клінічній практиці понад 40 років і зарекомендував себе як надійний анагетик з виразними протизапальними властивостями. Завдяки своїм терапевтичним ефектам, він став основним засобом при лікуванні як гострого болю, так і хронічних запальних захворювань, зокрема ревматичних. Важливо зазначити, що толметин зареєстрований в США для застосування в педіатрії у дітей з дворічного віку [63]. Цей факт підтверджує високий рівень безпеки препарату при тривалому застосуванні, що є ключовим фактором для вибору лікування у пацієнтів молодшого віку.

Модифікація толметину шляхом введення амінокислоти валіну привела до суттєвих змін його фармакологічних властивостей. Зокрема, новостворене ЛЗ виявляє здатність взаємодіяти з рецепторами TRPV1 СОШ до того, як потрапляє в системний кровообіг. Ця взаємодія ініціює каскад біохімічних реакцій, що активують NO-синтазу, знижують стимульовану продукцію НСІ, пригнічують ПОЛ та інші механізми, що захищають СОШ. Таким чином, АМГ ефективно знижує ризик розвитку гастропатій, що є типовими побічними ефектами при застосуванні традиційних НПЗЗ. Ці нові властивості дозволяють значно підвищити терапевтичний потенціал препарату, знижуючи ймовірність розвитку шлунково-кишкових ускладнень.

Попри численні позитивні результати клінічних досліджень, вплив АМГ на проліферативну активність епітеліоцитів СОШ досі не досліджувався. Це питання є

надзвичайно важливим для подальшого розуміння механізмів гастропротекції, які здійснює препарат, оскільки проліферація клітин СО є важливим компонентом відновлення шлунково-кишкового епітелію після пошкоджень. Враховуючи перспективи використання АМГ у клінічній практиці, особливо в контексті довготривалого застосування, подальші дослідження, що спрямовані на вивчення впливу препарату на клітинний метаболізм, проліферацію та регенерацію епітелію, є надзвичайно актуальними [114].

Загалом, наукові дослідження в галузі гастропротекції і фармакотерапії НПЗЗ на основі нових молекул, таких як АМГ, відкривають нові горизонти в лікуванні та профілактиці шлунково-кишкових захворювань, зокрема тих, що виникають внаслідок тривалого прийому традиційних нестероїдних препаратів.

Fukushima K. та співавт. опублікували низку досліджень, присвячених вивченню простагландинопосередкованої дії інноваційного H_2 -гістаміноблокатора лафутидину, що реалізується через активацію рецепторів TRPV1. У дослідженнях, що були проведені на моделях гастропатії, індукованої 60%-ним етанолом в 150 ммоль/л HCl, а також на моделі індометацин-індукованого пошкодження СОШ, було показано, що введення лафутидину в дозі 10 мг/кг значно зменшує площу ураження СОШ, що є порівнянним з ефектом введення капсаїцину в тій самій дозі (10 мг/кг) [61]. Ці результати підтверджують потенціал лафутидину як ефективного гастропротектора, який, завдяки взаємодії з рецепторами TRPV1, може знижувати запальні процеси в ШКТ, тим самим зменшуючи ушкодження СОШ при застосуванні агресивних агентів, таких як етанол та НПЗЗ.

Horie S. та співавт. провели порівняльне дослідження гастропротекторної дії лафутидину та фамотидину, двох препаратів, що належать до групи H_2 -гістаміноблокаторів. Вони вивчили вплив цих засобів в дозах 1, 3 та 10 мг/кг на модель HCl-індукованого ураження СОШ. Результати

показали, що лафутидин, який має TRPV1-міметичну дію, в дозі 10 мг/кг був втричі ефективнішим за фамотидин у зменшенні площі ушкоджень СОШ, індукованих HCl. Це свідчить про те, що лафутидин має більш виражену гастропротекторну активність порівняно з традиційними H₂-гістаміноблокаторами, такими як фамотидин, що може бути пов'язано з його здатністю активувати рецептори TRPV1, що, в свою чергу, сприяє захисту СОШ [272].

Важливим аспектом досліджень є також вивчення механізмів взаємодії антагоністів рецепторів TRPV1, таких як рутеній червоний та капсазепін, з препаратами, які мають гастропротекторні властивості. Дослідження, проведене на моделі HCl-індукованого ураження СОШ, показало, що введення рутенію червоного (2,4 мг/кг) та капсазепіну (25 мг/кг) значною мірою нівелює гастропротекторний ефект капсаїцину (2,5 мг/кг), резинеферотоксину (30 мг/кг), [6]-гінгеролу (10 мг/кг) та лафутидину (10 мг/кг). Це свідчить про важливу роль рецепторів TRPV1 у механізмі дії цих препаратів, а також підкреслює важливість їх взаємодії для забезпечення захисту СОШ при гастропатіях, індукованих різними агресивними чинниками [61, 272].

Таким чином, результати досліджень, присвячених лафутидину, його порівнянню з традиційними H₂-гістаміноблокаторами, а також ролі рецепторів TRPV1 у гастропротекторній дії цих засобів, свідчать про значний потенціал цього препарату в лікуванні гастропатій, особливо тих, що викликані застосуванням етанолу, НПЗЗ та інших шлункових агресорів. Це відкриває нові перспективи для розробки більш ефективних та безпечних лікарських засобів для профілактики та лікування шлунково-кишкових захворювань.

Osama A. Shakim Omar та співавт. в результаті експериментальних досліджень показали, що водний екстракт червоного перцю (*Capsicum frutescens*) у дозі 300 мг/кг значно зменшує площу ушкоджень СОШ, індукованих аспірином

(200 мг/кг), на 71,1%. Крім того, введення екстракту перцю сприяє зниженню об'єму шлункового соку на 50,7% та підвищення рН шлунка на 21,8% порівняно з монотерапією аспірином. Ці результати підтверджують високий гастропротекторний ефект екстракту червоного перцю, що може бути пояснено активними компонентами перцю, зокрема капсаїцином, який здатен модулювати шлункову секрецію та захищати СО від ушкоджень, викликаних НПЗЗ, зокрема аспірином [212]. Водночас капсаїцин не тільки не знижує антиагрегантні властивості аспірину, а й має здатність інгібувати АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, що ще більше підвищує його терапевтичну цінність у контексті супутнього використання з антиагрегантами [5, 170].

Дослідження *Kang J.K. та співавт.* також підтверджують гастропротекторну дію капсаїцину. Вони показали, що тривале (4 тижні) доповнення раціону щурів подрібненим перцем чілі (200 мг/10 г сухого корму) призводить до зменшення площі уражень СОШ вдвічі після внутрішньошлункового введення 2,0 мл 100% етанолу. Це зменшення становило відповідно 21,4% та 45,9% поверхні СОШ. Крім того, внутрішньошлункове введення капсаїцину (2 мг/кг) за 30 хвилин до введення 100% етанолу призводить до зменшення площі ураження СОШ на 37% порівняно з групою щурів, які отримували лише етанол. Ці дані підтверджують, що капсаїцин має виразну гастропротекторну дію, знижуючи пошкодження СО, спричинені етанолом, що є одним з основних чинників розвитку гастропатій [119].

У дослідженні *Zaghlool Sameh S. та співавт. (2015 р.)* продемонстровано, що двотижнєве внутрішньошлункове введення екстракту імбирю (100 мг/кг/добу) значно зменшує площу виразкових дефектів СОШ, індукованих одноразовим введенням індометацину (20 мг/кг), втричі. Додатково спостерігалось зростання концентрації NO в гомогенатах шлунка на 26,8%. Це дослідження підтверджує важливу роль природних антиоксидантів, таких як імбир, у зменшенні ушкоджень СОШ, а також вказує на роль NO у механізмах

гастропротекції, що може бути зумовлено як прямим антиоксидантним ефектом екстракту імбирю, так і його здатністю модулювати рівень оксиду азоту в тканинах [280].

Таким чином, результати численних досліджень, присвячених використанню капсаїцину та інших природних засобів, таких як екстракт імбирю, свідчать про їхній значний гастропротекторний потенціал. Ці препарати, завдяки своїм механізмам дії, можуть стати важливими компонентами терапії гастропатій, зокрема тих, що виникають внаслідок застосування НПЗЗ або етанолу.

Реалізація гастропротекторної дії агоністів рецепторів TRPV1, що пояснюється їх здатністю активувати дані рецептори, базується на процесах екзоцитозу нейропептидів із С-аферентних нервових волокон, серед яких CGRP, SP, NKA, соматостатин та інші [66, 106]. Активація цих нейропептидів має вирішальне значення в процесах захисту СОШ від ушкоджень, оскільки кожен з цих пептидів активує різні біохімічні шляхи, що взаємодіють з рецепторами, які регулюють шлункову секрецію та стан кровообігу в СОШ.

Одним з основних механізмів гастропротекторної дії є роль соматостатину, який через активацію G-білокспряжених рецепторів (GPCR) спричиняє зниження продукції HCl. Це зменшення кислотної агресії на СОШ сприяє її відновленню та захисту від пошкоджень. Крім того, вивільнення CGRP стимулює активацію простагландинопосередкованих механізмів захисту СОШ, що включають підвищення продукції ПГЕ2. ПГЕ2, у свою чергу, взаємодіє з рецепторами EP1, що сприяє підвищенню утворення бікарбонатів (HCO_3^-), які є важливими компонентами захисту СОШ від кислотного пошкодження. Це підвищення продукції HCO_3^- забезпечує утворення лужної «плівки», що захищає СОШ від негативного впливу шлункової кислоти.

Іншим важливим аспектом гастропротекції є індукція утворення NO, що відбувається під впливом CGRP та SP. Ці нейропептиди взаємодіють з рецепторами нейрокініну

першого типу (NK1R), які активують шляхи синтезу NO. Підвищення рівня NO сприяє розширенню судин СОШ, що покращує її трофіку і кровопостачання, а також знижує запалення та підвищує процеси загоєння. Таким чином, NO виступає як важливий вазодилататор і регулятор місцевих процесів у шлунковій СО [46, 142, 165].

З огляду на вищезазначені механізми гастропротекторної дії агоністів TRPV1, таких як підвищення утворення NO, зниження продукції HCl та збільшення продукції HCO_3^- , виникає необхідність в подальших дослідженнях ефективності застосування цих препаратів у лікуванні та профілактиці гастропатій, індукованих НПЗЗ. Такі дослідження можуть значно розширити клінічне застосування агоністів TRPV1 для захисту СОШ від агресивної дії НПЗЗ, які є одними з основних препаратів, що спричиняють розвиток гастропатій та ВХ [100, 105, 168].



РОЗДІЛ 4

КРІОЕКСТРАКТ ПЛАЦЕНТИ (КЕП) -ВІТЧИЗНЯНИЙ БІОТЕХНОЛОГІЧНИЙ ЗАСІБ З ПОЛІВЕКТОРНИМ МЕХАНІЗМОМ ДІЇ

Екстракт плаценти є комплексом низькомолекулярних пептидів, що екстрагуються з плаценти і включають в себе різноманітні біологічно активні речовини. Серед них особливо важливими є імуноглобуліни, біоактивні пептиди, гормони, амінокислоти та мінерали, які можуть здійснювати різноманітні фізіологічні ефекти на організм. Імуноглобуліни в складі КЕП можуть сприяти покращенню імунної відповіді, а біоактивні пептиди мають потенціал для регуляції обмінних процесів, стимуляції регенерації тканин і навіть зменшення запальних процесів. Гормони, що входять до складу екстракту, можуть впливати на ендокринну систему організму, нормалізуючи функціонування різних органів і систем. Окрім того, амінокислоти та мінерали в екстракті плаценти можуть забезпечувати необхідні ресурси для клітинного метаболізму, сприяючи процесам загоєння та відновлення.

З огляду на ці властивості, КЕП має великий потенціал для застосування в медичній практиці, зокрема в якості засобу для стимуляції регенерації тканин, лікування захворювань, пов'язаних з порушеннями імунної відповіді, а також в лікуванні запальних процесів. Тривале зберігання КЕП у

низькотемпературному середовищі дозволяє використовувати цей екстракт у найрізноманітніших медичних формах, що підвищує ефективність його застосування.

4.1 Терапевтичні властивості плаценти: імуномодуляція та регенерація

Плацента є унікальним тимчасовим органом, який забезпечує спільне існування плоду, що розвивається, та материнського організму протягом вагітності. Основною її функцією є підтримка належного кровопостачання плоду, видалення метаболічних відходів та запобігання імунному відторгненню [69, 77]. Цей орган активно взаємодіє з материнським організмом, сприяючи не тільки фізіологічним процесам обміну речовин, а й підтримці імунного гомеостазу, необхідного для нормального розвитку плоду.

Однією з ключових функцій плаценти є її імуномодулююча роль, що дозволяє створити сприятливе середовище для розвитку плоду, одночасно мінімізуючи ризик для організму матері. Цей процес підтримується завдяки активності стовбурових клітин, зокрема плацентарних мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), які мають здатність впливати на імунну систему матері. МСК, що містяться в плаценті, можуть змінювати імунний ландшафт матері, і це дозволяє організму підтримувати вагітність без відторгнення плоду як чужорідного об'єкта, що має ідентичні або частково ідентичні антигени з її власним організмом.

Механізм, що лежить в основі цього імунного толеранту, частково пояснюється специфічною експресією лейкоцитарних антигенів. Зовнішній шар бластоцисти, що перетворюється на трофобласт, має здатність до мінімальної експресії зв'язаних з мембраною лейкоцитарних антигенів людини (*human leukocyte antigen* – HLA). Це знижує можливість розпізнавання цих клітин імунною системою матері як чужорідних. Інші клітини

плаценти експресують дуже низький рівень класичних HLA типів A, B і C, що ще більше ускладнює їх імунне розпізнавання та визнання потенційно небезпечними. Така специфічність в експресії молекул HLA сприяє тому, що плацента може функціонувати як свого роду "імунний щит", зберігаючи материнський організм від автоматичного відторгнення плоду.

Особливо важливою є роль трофобласта, який, крім класичних HLA молекул, також експресує некласичні молекули головного комплексу гістосумісності (*major histocompatibility complex* – MHC), зокрема HLA типів E, F та G, що є специфічними для вагітності. Ці молекули мають здатність регулювати імунні відповіді, зокрема, пригнічуючи надмірну активацію Т-клітин і підтримуючи імунний толерант до плоду в організмі матері [30, 94, 109, 118, 192, 250]. Таким чином, здатність плаценти контролювати імунні реакції є критично важливою для забезпечення нормального перебігу вагітності і безпеки плоду.

Плацентарні МСК мають здатність експресувати HLA типу G, який, як відомо, відіграє ключову роль у пригніченні функції та проліферації Т-клітин, що є важливим механізмом підтримки імунного толерантного середовища під час вагітності [125]. Це забезпечує не тільки захист плоду від імунного відторгнення, але й дозволяє організму матері підтримувати вагітність без негативних імунних реакцій. Експресія HLA-G на плацентарних МСК слугує інгібітором активації Т-клітин, створюючи важливу умову для безпечного розвитку плоду.

Крім того, плацентарні МСК впливають на імунну систему матері, запобігаючи проліферації та вивільненню цитокінів Т-хелперами 1 типу (Th1), які зазвичай сприяють запаленню, і стимулюючи експресію та секрецію цитокінів Т-хелперами 2 типу (Th2). Це, в свою чергу, сприяє зменшенню запальних реакцій і підтримці здорового імунного середовища під час вагітності [277]. Також було виявлено, що плацентарні МСК стимулюють диференціювання Т-регуляторних лімфоцитів,

які є критично важливими для підтримки імунного балансу і запобігання аутоімунним реакціям. Ці клітини поляризуються у напрямку Th2, що супроводжується підвищенням рівня ІЛ-4 та ІЛ-10, які мають протизапальні властивості, а також стимулюють розвиток Th17, що виробляють ІЛ-6 та ІЛ-7 [1].

Цей механізм імуномодуляції здійснюється через прямий контакт плацентарних МСК з Т-клітинами, а також через секрецію розчинних цитокінів і протизапальних медіаторів, які ослаблюють активність Т-клітин і запобігають надмірному запаленню. Подібний протизапальний ефект спостерігається і на інших типах клітин, таких як В-клітини, макрофаги та дендритні клітини, що є важливими для загальної імунної регуляції та збереження балансу між активацією та інгібіцією імунної відповіді [2, 154, 172].

Враховуючи ці потужні імуномодулюючі властивості, клітини, отримані з плаценти, мають значний потенціал для використання в терапевтичних цілях, особливо в лікуванні запальних та аутоімунних захворювань. Для таких терапевтичних показань активно вивчаються адгезивні клітини, отримані з плаценти (*placenta-derived adherent cells* – PDAC). Одним із прикладів є препарат «Cenplacel-L» (PDA-001), який наразі знаходиться на стадії клінічних досліджень для внутрішньовенного застосування [148, 164]. Адгезивні клітини плаценти є недиференційованою мезенхімальною популяцією клітин, отриманою з тканини плаценти, і вони мають великий потенціал для терапії різних патологій завдяки своїй здатності до регенерації та імуномодулюючого впливу [148, 215].

Інші важливі механізми захисту трофобласта від імунної агресії матері включають апоптоз-індукуючі ліганди, такі як FasL (*Fas ligand*) та TRAIL (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*), які активно впливають на імунокомпетентні клітини [192, 266]. Ці молекули відіграють ключову роль у підтримці імунної толерантності під час вагітності, допомагаючи обмежити імунну відповідь матері проти клітин, що складають трофобласт. Таким чином, вони забезпечують захист плоду від

можливого імунного відторгнення, що є критичним для нормального розвитку вагітності.

Одним із важливих механізмів, що забезпечує цей процес, є зміна співвідношення лімфоцитів Th1 та Th2 у матері під час вагітності. Під впливом прогестерону та цитокінів, що виділяються клітинами плаценти, відбувається збільшення кількості лімфоцитів Th2, які виробляють протизапальні інтерлейкіни, такі як ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-9, ІЛ-10 та ІЛ-13. Водночас зменшується кількість Th1 лімфоцитів, що відповідають за виділення прозапальних цитокінів, зокрема інтерферону (ІФ)- γ [250]. Це зміщення балансу між Th1 і Th2 допомагає створити імунну ситуацію, сприятливу для розвитку плоду та запобігає надмірним імунним реакціям, що можуть призвести до ураження плоду або порушення ходу вагітності.

Зменшення кількості NK-клітин, яке спостерігається під час вагітності, також є важливим аспектом регуляції імунної відповіді. Однак цей процес компенсується активацією інших компонентів неспецифічного імунітету, що сприяє забезпеченню належного захисту матері без ризику для розвитку плоду [192, 250]. Дана зміна у функціонуванні імунної системи пояснює, чому вагітність часто супроводжується ремісією деяких аутоімунних захворювань, таких як розсіяний склероз та ревматоїдний артрит. Це явище пов'язано з імуномодуючими властивостями плаценти, які допомагають підтримувати імунний баланс і запобігати агресивним імунним відповідям проти тканин матері [250].

У тканинах плаценти відмічається висока активність низки ферментів: дихальні ферменти (моноамінооксидаза, система цитохромоксидаз), каталаза, нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат-діафори, сукцинатдегідрогеназа, системи гістамін-гістаміназа, ацетилхолін-ацетилхолінестераза, фактори згортання крові та фібринолізу та ін. У плаценті відбувається синтез білків, що відносяться до класу ІЛ – ІЛ1, ІЛ6, ІЛ8, ІЛ2. Крім того, до складу препаратів плаценти входять фактори 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. [69, 100]. 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 (*hepatocyte growth factor* – HGF) відіграє важливу роль у регулюванні різних процесів у тканинах, включаючи проліферацію, міграцію та диференціацію клітин. HGF також може стимулювати регенерацію нервових тканин та зменшувати запалення. Інсуліноподібний фактор росту (*insulin like growth factor* – 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 (*fibroblast growth factor* – FGF) регулює різні процеси регенерації тканин, включаючи проліферацію, міграцію та диференціацію клітин. FGF також може знижувати запалення та покращувати загоєння ран. Епідермальний фактор росту (*epidermal growth factor* – EGF) має важливу роль у регулюванні процесів репарації тканин, зокрема відновлення епітелію та регенерацію нервових тканин [69, 100].

Екстракти плаценти набули широкого застосування в лікуванні різноманітних патологічних станів завдяки своїм потужним біологічним властивостям [192]. Результати багаторічних досліджень вказують на те, що екстракт плаценти здатний ефективно впливати на органи-мішені, стимулюючи їх функціонування, що позитивно позначається на загальному стані організму. Він не лише активує метаболічні та регенеративні процеси, але й підвищує неспецифічну резистентність організму до несприятливих зовнішніх

факторів, таких як екологічні умови, стресові ситуації та інші агресивні впливи. Додатково екстракти плаценти стимулюють репаративні властивості клітин, сприяючи більш швидкому відновленню тканин після пошкоджень і при різноманітних захворюваннях, зокрема запальних і дегенеративних процесах [69, 100].

Особливо висока ефективність екстрактів плаценти була продемонстрована при лікуванні ран, незагоєваних виразок і опіків. Проведені дослідження показали, що їх використання значно підвищує швидкість епітелізації ран, сприяє зменшенню інфільтрату та значному полегшенню больового синдрому у пацієнтів [27, 220]. Крім того, екстракти плаценти сприяють прискоренню загоєння ран у тварин, що використовуються в моделях діабету. Це дозволяє розглядати їх як потенційний засіб для лікування діабетичної нейропатії та ангіопатії, оскільки підвищується процес регенерації тканин і зменшується вираженість уражень периферичних судин [187].

В експериментальних дослідженнях також було доведено, що екстракти плаценти мають позитивний вплив на поведінку та фізичний стан тварин, зокрема, зменшують симптоми втоми та підвищують стійкість до фізичного стресу, а це підтверджує їх можливу роль у корекції функціональних порушень, пов'язаних зі стресовими станами та перевантаженнями [192].

Загалом, екстракти плаценти демонструють широкий спектр терапевтичних ефектів, що дозволяє використовувати їх у лікуванні багатьох захворювань і пошкоджень, зокрема в дерматології, ендокринології та неврології. Їх застосування є перспективним напрямком у сучасній медицині, і подальші дослідження можуть допомогти розкрити ще більше потенційних механізмів їх лікувального впливу на організм.

Цитопротекторні та антиоксидантні властивості екстрактів плаценти зазвичай асоціюються з їхнім впливом на білкові компоненти, зокрема з кореляцією концентрації α -фетопротейну, який виступає важливим маркером цих ефектів [192]. За результатами досліджень на тваринних

моделях було встановлено, що профілактичне введення екстракту плаценти сприяє підвищенню стійкості організму до окиснювального стресу, що підтверджує його потенціал у захисті клітин від шкідливих впливів навколишнього середовища та розвитку патофізіологічних процесів, зокрема у зв'язку з активацією окиснювальних механізмів [188].

Крім того, екстракти плаценти значно зменшують концентрацію вільних радикалів та запальних цитокінів, таких як інтерлейкіни ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП, що є важливими маркерами запальних процесів і пошкодження тканин. Це дозволяє зробити висновок про здатність екстрактів плаценти до модуляції запальних реакцій і зменшення окисного стресу, які є основною причиною розвитку багатьох хронічних захворювань, таких як атеросклероз, цукровий діабет та захворювання серцево-судинної системи [192].

З іншого боку, дані досліджень показують, що екстракти плаценти не лише зменшують вміст вільних радикалів і запальних медіаторів, але й стимулюють процеси регенерації, зокрема збільшують утворення колоній клітин-попередників *in vitro*. Це має важливе значення для потенційного застосування екстрактів плаценти в регенеративній медицині, де клітини-попередники можуть бути використані для відновлення пошкоджених тканин і органів. Додатково екстракти плаценти виявляють захисний ефект проти окисного та радіаційного пошкодження клітин, що робить їх перспективними для лікування стресових ситуацій, пов'язаних із впливом іонізуючого випромінювання та токсичних агентів [122, 192].

Загалом, ці результати свідчать про потужну антиоксидантну та цитопротекторну активність екстрактів плаценти, що дозволяє використовувати їх як потенційний терапевтичний засіб для профілактики та лікування різних захворювань, які супроводжуються окиснювальним стресом, запальними процесами та клітинними пошкодженнями. Подальші дослідження у цій галузі можуть допомогти уточнити механізми їхнього впливу на клітини та тканини, що

дозволить ефективніше використовувати ці препарати в клінічній практиці.

Кошурба І.В. та співавт. [134]. представили узагальнення власних експериментальних досліджень гепатопротекторних властивостей КЕП на моделях тетрахлорметанового, етанол-тетрахлорметанового, Д-галактозамінового, парацетамолового та диклофенакнатрієвого уражень печінки.

Шенітько К.В. [217] встановив ефективність використання препаратів плаценти в умовах експериментального гострого асептичного перитоніту за даними патоморфологічних досліджень СО кишечника.

Білаш С.М. [201] довів доцільність застосування КЕП у комплексній терапії гострого λ -карагінен-зумовленого запалення шлунка.

Гуліда М.О. та співавт. [76] продемонстрували клінічну ефективність КЕП за внутрішньосуглобового введення пацієнтам, хворим на ревматоїдний артрит.

Капустянська А.А. [120] встановила, що доповнення схеми лікування подагричного артрити КЕП у пацієнтів з ожирінням приводить до нормалізації ліпідного та пуринового обмінів у цих пацієнтів.

Грищенко М.Г. та співавт. довели ефективність застосування КЕП для індукції ефективної супероуляції на моделі хронічного запалення яєчників у мишей. Застосування кріоконсервованих препаратів плаценти чинило лікувальну дію за антифосфоліпідного синдрому, а також вони успішно використовувались з метою імунізації вагітних [151, 195].

Рєпін М.В. та співавт. [201] показали здатність КЕП чинити нефропротекторну дію шляхом нормалізації морфофункціонального стану нирок.

Ковальов Г.О. та співавт. [135] продемонстрували, що препарати плаценти проявляють виразний стимулюючий вплив на процеси репарації на моделі холодових ран, зокрема шляхом зменшення мікробного обсеєнення.

Ліхницький О.О. [152] довів стимулюючий вплив кріоконсервованих препаратів плаценти на репаративний остеогенез після травматичного ушкодження.

Куцевляк В.Ф. та співавт. [139] встановили, що введення КЕП людини тваринам з експериментальним генералізованим пародонтитом сприяло нормалізації підвищеної концентрації гідроперекисів ліпідів у плазмі крові та підвищення глутатіон-пероксидазної активності плазми крові та печінки, яка знижувалася при розвитку патології.

Шепитько К.В. та співавт. [216] продемонстрували ефективність кріоконсервованих препаратів плаценти у лікуванні хворих на стабільну стенокардію напруги.

Кондаков І.І. [126] довів, що введення кріоконсервованої плаценти приводить до зниження вмісту загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, що викликає, у свою чергу, зменшення коефіцієнта атерогенності та сприяє прискореному регресу експериментального атеросклерозу.

Нарожний С.В. та співавт. [176] встановили наявність антиагрегантної ефективності у екстрактів кріоконсервованої плаценти в альбінатних носіях.

Узагальнення значної кількості доклінічних та клінічних досліджень ефективності КЕП у лікуванні широкого кола захворювань, у тому числі наведених вище, знайшли своє відображення у монографії *академіка НАН України Гольцева А.М. та співавт.* [69].

4.2 Технологія одержання КЕП

Донорами плаценти виступають здорові породіллі, обстежені аналогічно донорам крові. Плацента заготовлюється після операції кесарів розтин. Препарати підлягають обов'язковому обстеженню на пренатальні інфекції, сифіліс, синдром набутого імунodefіциту людини (СНІД), гепатити А, В, С, цитомегаловірусну інфекцію та ін.

Перед кріоконсервуванням плаценту відмивають від крові, фрагментують, відділяють амніотичну оболонку та опускають у флакони із 0,2 л 0,9% розчину KCl, 250 мг канаміцину та 4 мл димексиду. Фрагменти плацентарної тканини опускають у флакон із 0,5 л фізіологічного розчину (0,9% розчину NaCl). Флакон збовтують впродовж 1–2 хв, зливають надосад та доливають новий фізіологічний розчин. Цю процедуру повторюють 5–6 разів. До диспергованої тканини додають 0,9% розчин NaCl (1:2), витримують добу при температурі 4 °C та центрифугують 15–20 хв при 4000 об/хв.

Одержаний надосад фільтрують через міліпорові фільтри (діаметр 0,22 мкм), фасують в ампули прозорого скла по 1,8 мл та зберігають у рідкому азоті при -196°C [73, 110].

Використання низьких температур у процесі переробки біологічної сировини сприяє повнішому руйнуванню клітин та їх мембран і зрештою виходу у розчин біологічно активних речовин. Згідно з сучасними кріобіологічними уявленнями, основними чинниками, що призводять до кріопошкодження клітин у процесі «заморожування – відігріву», вважають формування і зростання внутрішньо- і позаклітинних кристалів льоду, підвищення концентрації речовин зовні та всередині клітини, зміну іонної сили та рН розчину, а також дегідратацію клітин [194]. Використання низьких температур та різних режимів заморожування у процесі переробки біологічної сировини дозволяє досягти більшої екстрактивності біологічно активних компонентів, що сприятиме високій активності кінцевого продукту [200].

Згідно з рекомендаціями, запропонованими *проф. Прокопюк О.С. та співавт.* [194] для отримання КЕП з ділянок материнської поверхні плаценти відокремлюють фрагменти масою 100 г, поміщають у флакон із середовищем 199 (співвідношення 1:1), заморожують до -80°C за допомогою програмного заморожувача ЗП-10 (ІПКіК НАН України) та витримують 30 хв. Зразки відігрівають до 25°C. За вказаної температури додають 1/3 об'єму фізіологічного розчину та

механічно диспергують у гомогенізаторі. Отриману масу плаценти витримують при 4°C протягом 20 годин, після чого центрифугують 30 хв при 1075g. Отриманий надосад фільтрують, розливають в кріопробірки об'ємом 1,8 мл та заморожують в рідкому азоті. Розморожування КЕП здійснюють при 40°C [204].

У роботах *Прокопюк О.С. (2014 р.)* [194] запропоновано використання таких підходів до кріоекстрагування біологічно активних речовин з плаценти:

- заморожування до -80°C з подальшим відігрівом до температури 25°C та диспергування 5 хв при 500 об/хв і центрифугування 10 хв при 4000 об/хв;
- заморожування до -80°C з подальшим відігрівом до температури 25°C; заморожування до -196°C з подальшим відігрівом до температури 25°C та диспергування 5 хв при 500 об/хв і центрифугування 10 хв при 4000 об/хв.

Автором методики [194] також запропоновано використання повторюваних циклів заморожування до -196°C від 1 до 3 разів.

Розанова С. Л. та співавт. [204] запропонували для отримання екстракту плаценти застосування ультразвуку. Дослідниками підібрано оптимальний режим обробки гомогенату плаценти (4 хв при частоті 22 кГц), який забезпечував найбільш ефективне вивільнення антиоксидантних молекул та не призводив до їх денатурації. Щоб уникнути нагріву гомогенату, дію ультразвуком здійснювали двічі по 2 хв з перервою 1 хв. Далі центрифугували при 1500g протягом 25 хв. Надосадову рідину надбирали та пропускали через мембранний фільтр 0,45 мкм («Millipore Corp. Carrigtwohill», Ірландія). Фільтрат, який є водно-сольовим екстрактом плаценти, розливали у пробірки. Автори методики довели, що використання ультразвуку дозволяє значно прискорити процес екстракції, збільшити вихід

речовини, яка екстрагується та знизити собівартість препаратів плаценти [204].

У роботах *Рєпіна М.В. та співавт. (2023 р.)* [200], присвячених визначенню кількісного та якісного складу, біологічної активності кріоекстрактів плаценти залежно від умов їх одержання, запропоновано використання таких режимів кріообробки:

- охолодження до -20°C зі швидкістю 1–2 град/хв з подальшим відігрівом на водяній бані за температури 37°C ;
- охолодження до -20°C зі швидкістю 1–2 град/хв; відтавання; заморожування до -196°C зі швидкістю 200 град/хв з наступним відігрівом на водяній бані за температури 37°C ;
- охолодження до -20°C зі швидкістю 1–2 град/хв; дворазове заморожування до -196°C зі швидкістю 200 град/хв; відігрів на водяній бані за температури 37°C після кожного етапу охолодження.

Заслуговує особливої уваги робота *академіка НАН України, проф. Гольцева А.М. та співавт. (2022 р.)* [68] під назвою «Корекція цитокінового профілю при аутоімунних захворюваннях кріоконсервованими продуктами ембріофетоплацентарного комплексу».



ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВИРАЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ

Дослідженнях ПВА КЕП проводили за профілактичного, лікувального та лікувально-профілактичного режимів застосування на моделях спиртово-преднізолонового, стресового, серотонінового та оцтовокислого уражень шлунка у щурів (табл. 5) [228, 251].

Експериментальні дослідження виконано з урахуванням вимог належної лабораторної практики, відображених у настанові «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», затвердженій 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» [182, 202].

Режими застосування КЕП та езомепразолу на тлі ульцерогенезу

МОДЕЛЬ	МОДЕЛЬ УЛЬЦЕРО- ГЕНЕЗУ	РЕЖИМ ЗАСТОСУВАННЯ КЕП (0,16 мл/кг, в/м) езомепразол (50 мг/кг, в/шл) [271, 205]		
		ПРОФІЛАК- ТИЧНИЙ	ЛІКУВАЛЬНО- ПРОФІЛАК- ТИЧНИЙ	ЛІКУВАЛЬНИЙ
ГОСТРА	СПИРТОВО- ПРЕДНІЗО- ЛОНОВА ВИРАЗКА ШЛУНКА	1 р/д – 5 днів до введення спиртово- преднізолонової суміші	1 р/д – 3 дні до введення та через 60 хв після введення спиртово- преднізолонов ої суміші (одноразово)	через 60 хв після введення спиртово- преднізолоно- вої суміші (одноразово)
	СТРЕСОВА ВИРАЗКА ШЛУНКА	1 р/д – 5 днів до водно- імобілізаційно- го стресу	–	–
	СЕРОТОНІНОВА ВИРАЗКА ШЛУНКА	–	1 р/д – 3 дні до введення серотоніну та через 60 хв після введення серотоніну (одноразово)	–
ХРОНІЧНА	АЦЕТАТНА ВИРАЗКА ШЛУНКА	–	–	1 р/д через день (5 введеннь)

Дослідження проведено на лабораторних щурах масою 200–220 г. До початку експерименту щури впродовж 14 діб перебували в умовах карантину, після чого проводилась рандомізація на групи по 7 особин в кожній, із подальшим утриманням в умовах стандартного водно-харчового раціону з вільним доступом (*ad libitum*) до води та їжі [178]. У всіх серіях дослідження тваринам у групах наносили індивідуальні мітки. Впродовж всього експерименту контролювали масу тіла, оцінювали зовнішній вигляд та загальний стан тварин (поведінкові реакції, рефлексії, зокрема харчовий тощо). Для уникнення впливу на експеримент добового ритму біологічної активності досліді виконували завжди у першій половині дня з 8 до 11 год. У разі загибелі тварин піддавали розтину та проводили макроскопічний аналіз органів черевної порожнини з метою встановлення, що летальний вихід тварини не був зумовлений маніпуляційними помилками.

Макроскопічна оцінка СОШ

Евтаназію тварин проводили шляхом цервікальної дислокації під інгаляційним наркозом. Після лапаротомії по білій лінії живота (*linea alba abdominis*) проводили оцінку розміру шлунка (здуття) та наявності спайкових процесів із суміжними органами як ознак перфорації. Екстирповані шлунки розкривали по великій кривизні (*curvatura ventriculi major*), промивали у 0,9% розчині NaCl. Вплив досліджуваних ЛЗ на стан шлунка оцінювали макроскопічно за такими критеріями: набряк, гіперемія та наявність крововиливів на поверхні СО. Для кожної групи проводили розрахунок відсоткового складу піддослідних тварин за вказаними ознаками та середнє значення їх виразності, яку оцінювали за бальною шкалою [103, 228]:

- 0 балів – ознака відсутня;
- 1 бал – ознака слабо виражена;
- 2 бали – ознака виражена помірно;
- 3 бали – ознака добре виражена.

Крім того проводили оцінку стану СОШ за бальною шкалою Яковлевої Л.В. [103, 228]:

0 балів – відсутність видимих ушкоджень;

1 бал – наявність однієї або декількох ознак з переліку: набряк, крововилив(и), виразка(и) діаметром до 1 мм до трьох штук;

2 бали – більше трьох виразок діаметром до 1 мм або одна виразка діаметром до 3 мм;

3 бали – наявність бодай однієї виразки діаметром до 4 мм;

4 бали – декілька виразок діаметром до 4 мм;

5 балів – перфоративна виразка.

Розрахунок виразкового індексу стану СОШ – ВІ проводили за формулою:

$$ВІ = \frac{\text{Середній бал} \times \% \text{ тварин з виразками за шкалою Яковлевої Л.В.}}{100}$$

ПВА (%) визначали за формулою:

$$ПВА = \frac{(ВІ \text{ дослідної групи} - ВІ \text{ контрольної групи})}{ВІ \text{ контрольної групи}} \times 100$$

Біохімічні дослідження

Матеріалом дослідження виступали цільна кров та гомогенати СОШ. Зразки змішаної крові після декапітації тварин відбирали у пробірки з попередньо внесеним антикоагулянтом (двозаміщена калійна сіль етилен-діаміно-тетраоцтової кислоти – K_2 EDTA). Плазму відділяли центрифугуванням впродовж 15 хв при 3000 об/хв.

Для отримання гомогенату тканини перфузували холодним (+ 4 °С) ізотонічним 1,15% 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. Постядерний супернатант отримували шляхом центрифугування гомогенату СОШ впродовж 30 хв при 600 g з подальшим відбором аліквот у мікропробірки «Eppendorf». Депротеїнізований екстракт отримували додаванням до гомогенату тканини СОШ трихлороцтової кислоти (0,6 М) з подальшою нейтралізацією 5,0 М калію карбонатом.

При визначенні активності NO-синтаз гомогенат СОШ перфузували холодним (+4°C) буферним розчином (250 ммоль сахарози, 5 ммоль Na₂EDTA, 5 ммоль трис-HCl буферу (pH = 7,4)) та гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло) у середовищі буферного розчину.

Вміст реактантів з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-РП) визначали спектрофотометрично за *методом Asakawa T. et al.* за реакцією з тіобарбітуровою кислотою та розраховували за показниками оптичної щільності, визначеної за світлопоглинанням при довжини хвилі $\lambda = 535$ нм, враховуючи коефіцієнт молярної екстинції забарвленого у червоний колір комплексу, який дорівнює $1,56 \times 10^5$ моль⁻¹ / см⁻¹ [7].

Активність каталази визначали спектрофотометрично за *методом Королюк М.А. та співавт.* за світлопоглинанням при довжини хвилі $\lambda = 410$ нм. Метод ґрунтується на здатності каталази розкладати H₂O₂ та утворювати стійкий комплекс жовтого кольору з амоній молібдатом (4,0% – 1,0 мл), який додають для зупинки реакції H₂O₂ з каталазою.

Антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) розраховували за формулою:

$$\text{АПІ} = (\text{Активність каталази} \times 100) / \text{Вміст ТБК-РП} [3, 127].$$

Вміст відновленого глутатіону (G-SH) визначали спектрофотометрично за *методом Beutler E.D. et al.* за реакцією з 5,5-дитіо-біс-2-нітробензойною кислотою з утворенням забарвленої сполуки тіо-2-нітробензойної кислоти, водний розчин якої має максимальне поглинання при довжини хвилі $\lambda = 412$ нм [16].

Активність NO-синтаз (загальна (NOS), конститутивна (cNOS) та індукцйбельна (iNOS)) визначали спектрофотометричним методом за кількістю НАДФН₂, що окиснюється. Гомогенати інкубували 20 хв при температурі 40°C з 1 мл реакційної суміші (при визначенні сумарної активності NOS (iNOS та cNOS): CaCl₂, трис-HCl, MgCl₂ НАДФН+H⁺, L-Арг; при визначенні активності iNOS: EDTA, трис-HCl, MgCl₂, НАДФН+H⁺, L-Арг). Реакцію зупиняли додаванням 0,3 мл HClO₄ та центрифугували (3000 об/хв), в надосадовій рідині визначали концентрацію НАДФН+H⁺, яку реєстрували за світлопоглинанням при довжині хвилі $\lambda = 340$ нм. Активність cNOS визначали як різницю NOS та iNOS [74, 230].

Вміст аденілових нуклеотидів – аденозинмонофосфорної кислоти (АМФ), аденозиндифосфорної кислоти (АДФ), аденозинтрифосфорної кислоти (АТФ) досліджували у депротеїнізованому гомогенаті хроматографічним методом за *Atkinson D.E. et al.* [11].

Енергетичний заряд (ЕЗ) розраховували за формулою:

$$ЕЗ = (2 \times АТФ + АДФ) / (2 \times (АТФ + АДФ + АМФ)).$$

Вміст загального білка (ЗБ) визначали спектрофотометричним методом за біуретовою реакцією, яка полягає в тому, що в лужному середовищі йони двовалентного купруму (CuSO₄) взаємодіють із білками з утворенням комплексу фіолетового кольору. Концентрацію білка

визначали спектрофотометрично за світлопоглинанням при довжині хвилі $\lambda = 546$ нм. Кількісне співвідношення білкових фракцій плазми крові визначали нефелометричним методом з використанням фосфатних буферів, який ґрунтується на тому, що фосфатні розчини визначеної концентрації осаджують альбуміни і глобуліни з утворенням суспензії, ступінь каламутності якої визначали за світлопоглинанням при довжині хвилі $\lambda = 625$ (590–700) нм [117].

Вміст продуктів окисної модифікації білків (ОМБ) визначали спектрофотометричним за *методом Дубініної Е.Е.*, який полягає у визначенні карбонільних груп, які утворюються при взаємодії активних форм кисню із залишками амінокислот з використанням 2,4-динітрофенілгідразину. Вміст ОМБ визначали спектрофотометрично за світлопоглинанням при довжині хвилі $\lambda = 405$ нм [50].

Вміст загальних ліпідів та фосфоліпідів (ФЛ) визначали спектрофотометрично за кольоровою реакцією з сульфофосфованіліновим реактивом, яка ґрунтується на тому, що продукти розпаду ненасичених жирних кислот, які утворюються після кислотного гідролізу ліпідів, взаємодіють з фосфорнованіліновим реактивом з утворенням забарвлених комплексів, що мають максимум поглинання при довжині хвилі $\lambda = 530$ нм. Ліпідні екстракти отримували за *методом Bligh E.G. та Dyer W.I.* ФЛ фракціонували за *методом Svetashev V.I. та Vaskovsky V.E.*, шляхом двовимірної мікротонкошарової хроматографії ФЛ ідентифікували та виражали їх вміст за рівнем неорганічного фосфору [21, 234, 249].

Патоморфологічні дослідження

Для оцінки морфологічних змін фрагменти шлунка фіксували в 10,0% розчині нейтрального формаліну. Гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином [22, 285].

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням параметричних та непараметричних методів. 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 квартиля (lower quartile – LQ) та нижня межа верхнього квартиля (upper quartile – UQ). Для графічного представлення даних обрано діаграми розмаху (box-and-whiskers diagram – «шухлядові» діаграми з «вусами») [273, 282].

5.1 Макроскопічна оцінка впливу КЕП на стан слизової оболонки шлунка на моделі спиртово-преднізолонової виразки

Гостре пошкодження СОШ моделювали внутрішньошлунковим (в/шл) одноразовим введенням преднізолону (ПрАТ "Фармацевтична фірма «Дарниця»", Україна) у дозі 20 мг/кг, розчиненого у 80,0% етиловому спирті (0,6 мл/100 г маси тіла тварини) [228, 251]. Використання спиртово-преднізолонової суміші (СПС) обґрунтоване синергізмом ульцерогенної дії компонентів – преднізолон гальмує біосинтез ПГ, а спирт за цих умов виразно проявляє власний ульцерогенний потенціал [228]. Через 24 год. після введення СПС щурів виводили з експерименту.

Проведене дослідження показало, що у щурів контрольної групи введення СПС призводило до ураження СОШ у 100% тварин (табл. 6). У всіх тварин контрольної групи крім виразкових ушкоджень відмічались виразні гіперемія, набряк та порушення складчастості СО. Виявлені зміни цілком узгоджуються із даними літератури [228, 265] про відтворюваність та показовість ураження СОШ, індукованого СПС.

Профілактичний режим застосування КЕП привів до значного ослаблення пошкоджуючої дії СПС на СОШ, на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,05$) зниження ВІ у 7,4 разу відносно показників щурів контрольної групи, відповідно – 3,7 та 0,5. Виразкові ураження СОШ на тлі застосування КЕП відмічено лише у 42,9% щурів, а у 28,6% тварин – визначались слабковиражені (від 0 [0; 1] до 0 [0; 1,5] балів) гіперемія, набряк, геморагії та порушення складчастості СОШ (див. табл. 6).

**Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на стан СОШ
на тлі спиртово-преднізолонового ульцерогенезу ($M \pm m$ (95% ДІ) або Me [LQ; UQ], n=28)**

Умови досліджу	n		Здуття	Ерозії та гемора- гії	Гіпере- мія	Набряк	Поруш. склад- частості	К-ть тварин з виразками, абс. (%)	Середній бал в групі	ВІ
Інтактні щури	7	Абс. (%)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0	0	0
		Бали	0	0	0	0	0			
СПС	7	Абс. (%)	3/7* (42,9)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	3,7±0,36 (95%ДІ: 3,0-4,4)*	3,7
		Бали	0 [0; 3]	3 [3; 3] *	3 [3; 3] *	3 [2,5; 3] *	3 [2,5; 3] *			
СПС + КЕП	7	Абс. (%)	0/7# (0)	2/7#° (28,6)	2/7# (28,6)	2/7# (28,6)	2/7#° (28,6)	3/7*# (42,9)	1,1±0,40 (95%ДІ: 0,3-1,9)*#°	0,5
		Бали	0	0 [0; 1] #°	0 [0; 1,5] #	0 [0; 1] #	0 [0; 1,5] #°			
СПС + езомепразол	7	Абс. (%)	0/7# (0)	6/7* (85,7)	5/7* (71,4)	4/7* (57,1)	7/7* (100)	6/7* (85,7)	2,3±0,29 (95%ДІ: 1,7-2,8)*#	2,0
		Бали	0	2 [1; 3] *	2 [0,5; 3] *	2 [0; 2] *#	3 [2; 3] *			

Примітки.

1. * – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин;
2. # – $p < 0,05$ відносно показників щурів, яким вводили тільки СПС;
3. ° – $p < 0,05$ відносно показників щурів, яким вводили СПС та езомепразол.

Варто відзначити, що поширеність ерозій та геморагій СОШ у щурів на тлі застосування КЕП статистично вірогідно ($p < 0,05$) у 3 рази була нижчою за показники тварин, яким вводили ІПП езомепразол, а порушення складчастості СОШ відмічалось у 3,5 разу рідше ($p < 0,05$).

Крім того встановлено, що поширеність виразкових ушкоджень СОШ у щурів на тлі застосування КЕП у 2 рази була нижчою за показники тварин, яким вводили ІПП та становила відповідно 85,7% та 42,9% (див. табл. 6). Встановлено, що ВІ на тлі застосування езомепразолу у 4 рази перевищував показник щурів, яким вводили КЕП – відповідно 2,0 та 0,5, а за ПВА ІПП у 2,3 разу поступався досліджуваному кріоекстракту.

Отримані дані вказують на виразну статистично вірогідну ($p < 0,05$) гастропротекторну дію КЕП на моделі СПС-індукованого ураження СОШ, яка значно перевищує за ефективністю езомепразол. Отримані дані можна пов'язати із особливостями обраного режиму застосування досліджуваних препаратів, адже на відміну від КЕП, ІПП не здатні до сумації в часі цитопротекторної дії, і навіть більше – за тривалого застосування проявляють клас-специфічний «синдром рикошету», який відзначається різким підвищенням кислотності шлункового соку у разі їх відміни.

Слід зазначити, що на відміну від щурів, яким вводили КЕП, у тварин, яким вводили езомепразол, у 2 рази частіше відмічалась помірновиражена (2 [0,5; 3] бали) гіперемія СОШ (57,1% та 28,6% відповідно) та у рази частіше відмічався помірновиражений (2 [0; 2] бали) набряк СОШ (див. табл. 6). Крім того набряк СОШ у щурів, яким вводили езомепразол, призвів до виразного (3 [2; 3] бали) порушення складчастості СОШ у 71,4% щурів. Виявлені зміни СОШ на тлі застосування вказаного ІПП можуть бути зумовлені порушенням мікробіому травного тракту внаслідок зниження кислотності шлункового соку.

Лікувально-профілактичний режим застосування КЕП, як і референс-препарату езомепразолу, привів до статистично вірогідного ($p < 0,05$) зниження втричі поширеності виразкових уражень шлунка у щурів після введення СПС (табл. 7). Застосування кріоекстракту плаценти у лікувально-профілактичному режимі привело до статистично вірогідного ($p < 0,05$) зниження значення ВІ у 13 разів відносно показників щурів контрольної групи (0,3 та 3,9 відповідно), а середній бал макроскопічної оцінки стану СОШ був у 3,5 разу нижчим, та становив $1,1 \pm 0,24$ та $3,9 \pm 0,26$ відповідно.

Найвиразніше нівелювання ульцерогенної дії СПС на СОШ відмічено за лікувально-профілактичного режиму застосування досліджуваних препаратів (див. табл. 7). Так, ерозивно-виразкові ушкодження СОШ відмічені лише у 28,6% щурів, що відповідало значенню ВІ = 0,3 ум. од., а ПВА становила відповідно 92,3%. За вказаного режиму застосування ПВА КЕП практично була зівставлюваною з виразністю вказаної активності ІПП езомепразолу (97,4%). Ерозії та виразкові ушкодження СОШ на тлі застосування досліджуваних препаратів виявлені тільки у 28,6% щурів.

Лікувальний режим застосування КЕП привів до найвиразнішої ПВА. Так ерозивно-виразкові ураження СОШ відмічено у 85,7% щурів, а ступінь ушкодження становив $3,3 \pm 0,29$ (95%ДІ: 1,5–2,8) бали (табл. 8), відповідно ВІ дорівнював 2,8 ум. од., що відповідало ПВА на рівні 22,2%. В той же час на тлі застосування ІПП езомепразолу в аналогічному до КЕП режимі ПВА статистично вірогідно ($p < 0,05$) була вищою у 4,1 разу та становила 91,6% (ВІ становив 0,3 ум. од.).

Встановлена ефективність езомепразолу відповідає рекомендаціям по його застосуванню, оскільки на моделі спиртово-преднізолонового ураження шлунка на перший план виступає саме гостре пошкодження, викликане, зокрема і факторами агресії шлункового соку, які ослаблюються на тлі введення обраного для дослідження ІПП через 60 хв. після СПС.

Таблиця 7

**Вплив КЕП за лікувально-профілактичного режиму введення на стан СОШ
на тлі спиртово-преднізолонового ульцерогенезу ($M \pm m$ (95% ДІ) або Me [LQ; UQ], n=28)**

Умови досліджу	n		Здуття	Ерозії та гемора- гії	Гіпере- мія	Набряк	Поруш. склад- частості	К-ть тварин з виразками, абс. (%)	Середній бал в групі	ВІ
Інтактні щури	7	Абс. (%)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0	
		Бали	0	0	0	0	0			
СПС	7	Абс. (%)	3/7* (42,9)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7 (100)	7/7* (100)	3,9±0,26* (95%ДІ: 3,3–4,4)	3,9
		Бали	0 [0; 2]	3 [2,5; 3] *	3 [3; 3] *	3 [2,5; 3] *	3 [2,5; 3] *			
СПС + КЕП	7	Абс. (%)	0/7 (0)	2/7# (28,6)	2/7# (28,6)	1/7*# (14,3)	0/7*° (0)	2/7# (28,6)	1,1±0,24*# ° (95%ДІ: 0,7–1,6)	0,3
		Бали	0	0 [0; 0,5] #	0 [0; 1,5] #	0 [0; 0]	0			
СПС + езомепразол	7	Абс. (%)	0/7 (0)	2/7# (28,6)	4/7 (57,1)	3/7*# (42,9)	5/7 (71,4)	2/7# (28,6)	0,4±1,17*# (95%ДІ: 0,1–0,8)	0,1
		Бали	0	0 [0; 1,5] #	2 [0; 2] *#	0 [0; 2,5] #	1 [1; 1,5] *#			

Примітки.

1. * – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин;
2. # – $p < 0,05$ відносно показників щурів, яким вводили тільки СПС;
3. ° – $p < 0,05$ відносно показників щурів, яким вводили СПС та езомепразол.

**Вплив КЕП за лікувального режиму введення на стан СОШ
на тлі спиртово-преднізолонового ульцерогенезу ($M \pm m$ (95% ДІ) або Me [LQ; UQ], n=28)**

Умови досліджу	n		Здуття	Ерозії та гемора- гії	Гіпере- мія	Набряк	Поруш. склад- частості	К-ть тварин з виразками, абс. (%)	Середній бал в групі	ВІ
Інтактні щури	7	Абс. (%)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0	0
		Бали	0	0	0	0	0			
СПС	7	Абс. (%)	4/7* (57,1)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	3,6±0,37 (95%ДІ: 2,8-4,3)*	3,6
		Бали	2 [0; 2,5] *	3 [3; 3] *	3 [3; 3] *	3 [2,5; 3] *	3 [2,5; 3] *			
СПС + КЕП	7	Абс. (%)	2/7 (28,6)	6/7* (85,7)	7/7* (100)	3/7*# (42,9)	2/7#° (28,6)	6/7* (85,7)	3,3±0,29 (95%ДІ: 1,5-2,8)*°	2,8
		Бали	0 [0; 1,5]	2 [2; 2,5] *	2 [2; 3] *	0 [0; 2,5] #	0 [0; 1,5] #			
СПС + езомепразол	7	Абс. (%)	0/7# (0)	3/7*# (42,9)	5/7* (71,4)	3/7*# (42,9)	7/7* (100)	3/7*# (42,9)	0,7±0,29 (95%ДІ: 0,2-1,3)*#	0,3
		Бали	0	0 [0; 3] #	2 [1; 3] *	0 [0; 3]	1 [1; 1] *#			

Примітки.

1. * – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин;
2. # – $p < 0,05$ відносно показників щурів, яким вводили тільки СПС;
3. ° – $p < 0,05$ відносно показників щурів, яким вводили СПС та езомепразол.

5.2 Характеристика противиразкової активності КЕП на моделі стресової виразки шлунка

Гостре стрес-індуковане пошкодження СОШ моделювали в умовах водно-імобілізаційного стресу (ВІС) у щурів за *методикою Takagi K.Y. et al.* [236, 238]. Щурів імобілізували у індивідуальних плексигласових пеналах Когана О.Х. та вертикально занурювали до рівня яремної ямки у воду температурою $23,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Тварин витримували у воді протягом 5 год, після чого виводили з експерименту.

Дослідження показало, що п'ятигодинна імобілізація щурів із зануренням у воду призвела до статистично вірогідного ($p < 0,05$) виразкування СОШ у 100,0% щурів контрольної групи (табл. 9). При макроскопічному дослідженні у тварин контрольної групи відмічались множинні ерозії та геморагії та гіперемія СОШ, а ВІ становив 3,9. Застосування КЕП, як і езомепразолу, привело до ослаблення виразкування СОШ. На це вказувало статистично вірогідне ($p < 0,05$) зниження ВІ відносно показників щурів контрольної групи у 9,8 та 3,3 рази відповідно (див. табл. 9). При цьому, вказаний показник був втричі нижчим на тлі превентивного застосування КЕП, ніж у щурів, яким вводили езомепразол, ПВА становила 96,4% та 69,2% відповідно. Це вказує на більш виразну ПВА КЕП за умов профілактичного режиму застосування, порівняно із езомепразолом, що узгоджується із механізмом дії останнього, адже ІПП є ефективними за лікувального режиму застосування. В той же час, дослідження показало, що п'ятиденне введення КЕП проявляє виразну ПВА на моделі ВІС у щурів. Ерозивно-виразкові ушкодження СОШ на тлі введення КЕП відмічені лише у 28,6% щурів, а гіперемія СОШ – лише у 42,9%, в той час як на тлі застосування езомепразолу ерозії, геморагії та виразкові дефекти СОШ відмічені у 71,4% тварин.

Для вивчення механізмів ПВА КЕП на тлі ВІС у щурів нами проведені біохімічні дослідження гомогенатів СОШ із визначенням активності NOS.

Таблиця 9

**Вплив КЕП за профілактичного режиму введення
на стан СОШ на тлі водно-імобілізаційного стресу у щурів ($M \pm m$ (95% ДІ) або Me [LQ; UQ], n=28)**

Умови досліджу	n		Здуття	Ерозії та гемора- гії	Гіпере- мія	Набряк	Поруш. склад- частості	К-ть тварин з виразками, абс. (%)	Середній бал в групі	ВІ
Інтактні щури	7	Абс. (%)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0	0
		Бали	0	0	0	0	0			
ВІС	7	Абс. (%)	0/7 (0)	7/7* (100)	7/7* (100)	3/7 (42,9)	3/7 (42,9)	7/7* (100)	3,9±0,26* (95%ДІ: 3,3–4,4)	3,9
		Бали	0	3 [3; 3]*	3 [3; 3]	0 [0; 2]	0 [0; 2]			
ВІС + КЕП	7	Абс. (%)	0/7 (0)	2/7# (28,6)	3/7*# (42,9)	0/7 (0)	0/7 (0)	2/7# (28,6)	1,3±0,34*# (95%ДІ: 0,6–2,0)	0,4
		Бали	0	0[0;1,5]#	0 [0; 2,5]	0	0			
ВІС + езомепразол	7	Абс. (%)	2/7 (28,6)	5/7* (71,4)	3/7*# (42,9)	0/7 (0)	0/7 (0)	4/7* (57,1)	2,1±0,49*# (95%ДІ: 1,1–3,0)	1,2
		Бали	0 [0; 1]	2 [1; 3]*	0 [0; 1]	0	0			

Примітки.

- * – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин;
- # – $p < 0,05$ відносно показників щурів, яким вводили тільки СПС.

Дослідження активності NO-синтаз показали, що 5-годинна експозиція ВІС призвела до статистично вірогідного ($p < 0,001$) підвищення сумарної активності NOS вдвічі порівняно із показниками інтактних щурів та становила $1,23 \pm 0,02$ НАДФН₂ / хв×г білка та $0,62 \pm 0,02$ НАДФН₂ / хв×г білка відповідно (табл. 10). Дослідження активності конститутивної (сNOS) та індукцйбельної (іNOS) ізоформ NOS продемонструвало що на патобіохімічному рівні на тлі стрес-індукованого ульцерогенезу в тканинах СОШ відмічається статистично вірогідне ($p < 0,001$) підвищення активності іNOS у 5,2 разу відносно показників щурів інтактної групи та становить $0,89 \pm 0,01$ НАДФН₂ / хв×г білка. В той же час відмічено статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження активності сNOS на 24,5% відносно показників тварин, які не піддавались ВІС (див. табл. 10).

Отримані дані узгоджуються з даними літератури, що надлишок цього NO за умов значного зростання його утворення при стрес-індукованих ушкодженнях, чинить цитотоксичну та прозапальну дію, адже гіпоксія, що має місце при зростанні концентрації катехоламінів, слугує передумовою для розвитку оксидативного стресу, як наслідок, у результаті взаємодії із супероксиданіоном O₂⁻ з NO утворюється високоактивний сильний окисник – пероксинітрит (ONOO⁻), який при взаємодії з ліпідами, може спричиняти пероксидацію останніх, а утворення нітротирозину при взаємодії з тирозиновими залишками білків порушує їх функції, унаслідок чого відбуваються зміни клітинного метаболізму на всіх рівнях [181].

Профілактичне п'ятиденне введення КЕП привело до статистично вірогідного ($p < 0,01$) зниження стрес-індукованої гіперекспресії як NOS, так й іNOS (див. табл. 10). Так, активність іNOS знизилась ($p < 0,001$) на 58,4% відносно показників тварин контрольної групи та становила $0,37 \pm 0,01$ НАДФН₂ / хв×г білка, активність сNOS навпаки зросла на 26,4%, проте ці зміни не досягли рівня статистичної значущості ($p = 0,18$).

**Вплив КЕП за профілактичного режиму введення
на активність ізоформ NOS на тлі водно-імобілізаційного
стресу у щурів ($M \pm m$ (95% ДІ), $n=28$)**

Досліджува- ний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	Контроль (BIC)	BIC +КЕП	BIC +езо- мепразол
n	7	7	7	7
Активність NOS, нмоль НАДФН ₂ / хв×г білка)	0,62±0,02 (95% ДІ: 0,57–0,66)	1,23±0,02 (95% ДІ: 1,19–1,28) $p_{1-2} < 0,001$	0,79±0,05 (95% ДІ: 0,70–0,89) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	1,02±0,03 (95% ДІ: 0,97–1,07) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$
Активність iNOS, нмоль НАДФН ₂ / хв×г білка)	0,17±0,01 (95% ДІ: 1,15–0,19)	0,89±0,01 (95% ДІ: 0,87–0,92) $p_{1-2} < 0,001$	0,37±0,01 (95% ДІ: 0,34–0,39) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	0,58±0,04 (95% ДІ: 0,50–0,66) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Активність cNOS, нмоль НАДФН ₂ / хв×г білка)	0,45±0,02 (95% ДІ: 0,41–0,49)	0,34±0,02 (95% ДІ: 0,31–0,37) $p_{1-2} < 0,001$	0,43±0,06 (95% ДІ: 0,31–0,55) $p_{1-3} = 0,7$ $p_{2-3} = 0,18$	0,43±0,04 (95% ДІ: 0,36–0,51) $p_{1-4} = 0,7$ $p_{2-4} = 0,04$ $p_{3-4} = 0,9$

Примітки.

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

За ступенем модуляції активності як сумарної NOS, так і її окремих ізоформ, дослідження показало, що превентивне п'ятиденне введення езомепразолу поступається за ефективністю КЕП. Так, активність сумарної NOS у щурів, яким вводили езомепразол, статистично вірогідно ($p < 0,001$) знизилась лише на 17,1%, в той час як на тлі застосування КЕП активність вказаного ензиму знизилась ($p < 0,001$) на 35,8% (див. табл. 10).

Дослідження показало, що на тлі ВІС у всіх тварин контрольної групи відмічаються виразні ерозивно-виразкові ушкодження СОШ, що узгоджувалось із встановленими патобіохімічними змінами у системі ПОЛ та енергетичного обміну (табл. 11). Так, на тлі ВІС у СОШ відмічено статистично вірогідне ($p < 0,001$) зростання вмісту ТБК-РП на 81,0% та відповідне зниження ($p < 0,001$) активності каталази на 59,1%.

Вказані зміни вмісту ТБК-РП та активності каталази призвели до зниження ($p < 0,001$) АПІ на 77,5% відносно показників інтактних щурів (рис. 4). Ці зміни підтверджувались статистично вірогідним ($p < 0,001$) зменшенням вмісту G-SH на 37,4% щодо показників інтактних тварин (див. табл. 11).

Крім встановленої активації процесів ПОЛ на тлі ВІС нами показано статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження значення енергетичного заряду в СОШ (рис. 5) на 28,9% відносно показників інтактних щурів, яке зумовлене зниженням вмісту АТФ ($p < 0,001$) на 46,9%, зниженням вмісту АДФ ($p < 0,001$) на 25,6% та підвищенням АМФ ($p < 0,001$) у 2,2 разу відносно показників інтактних щурів (табл. 12).

**Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на
біохімічні показники перекисного окиснення ліпідів та
антиоксидантної системи в гомогенаті СОШ щурів,
 $M \pm m$ (95% ДІ), $n=28$)**

Досліджува- ний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	Контроль (BIC)	BIC +КЕП	BIC +езо- мепразол
n	7	7	7	7
ТБК-РП, мкмоль/кг тканини	11,3±0,42 (95% ДІ: 10,5–12,1)	20,4±0,57 (95% ДІ: 19,3–21,5) $p_{1-2} < 0,001$	13,3±0,52 (95% ДІ: 12,3–14,3) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	15,3±0,36 (95% ДІ: 14,6–16,0) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$
Каталаза, мкат/кг тканини	4,3±0,20 (95% ДІ: 3,9–4,7)	1,8±0,07 (95% ДІ: 1,6–1,9) $p_{1-2} < 0,001$	3,5±0,12 (95% ДІ: 3,3–3,8) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	3,2±0,08 (95% ДІ: 3,0–3,3) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,05$
Відновлений глутатіон (G-SH), мкмоль / г тканини	3,9±0,09 (95% ДІ: 3,7–4,0)	2,4±0,07 (95% ДІ: 2,3–2,6) $p_{1-2} < 0,001$	3,7±0,09 (95% ДІ: 3,5–3,8) $p_{1-3} = 0,1$ $p_{2-3} < 0,001$	3,0±0,06 (95% ДІ: 2,9–3,1) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$

Примітки.

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

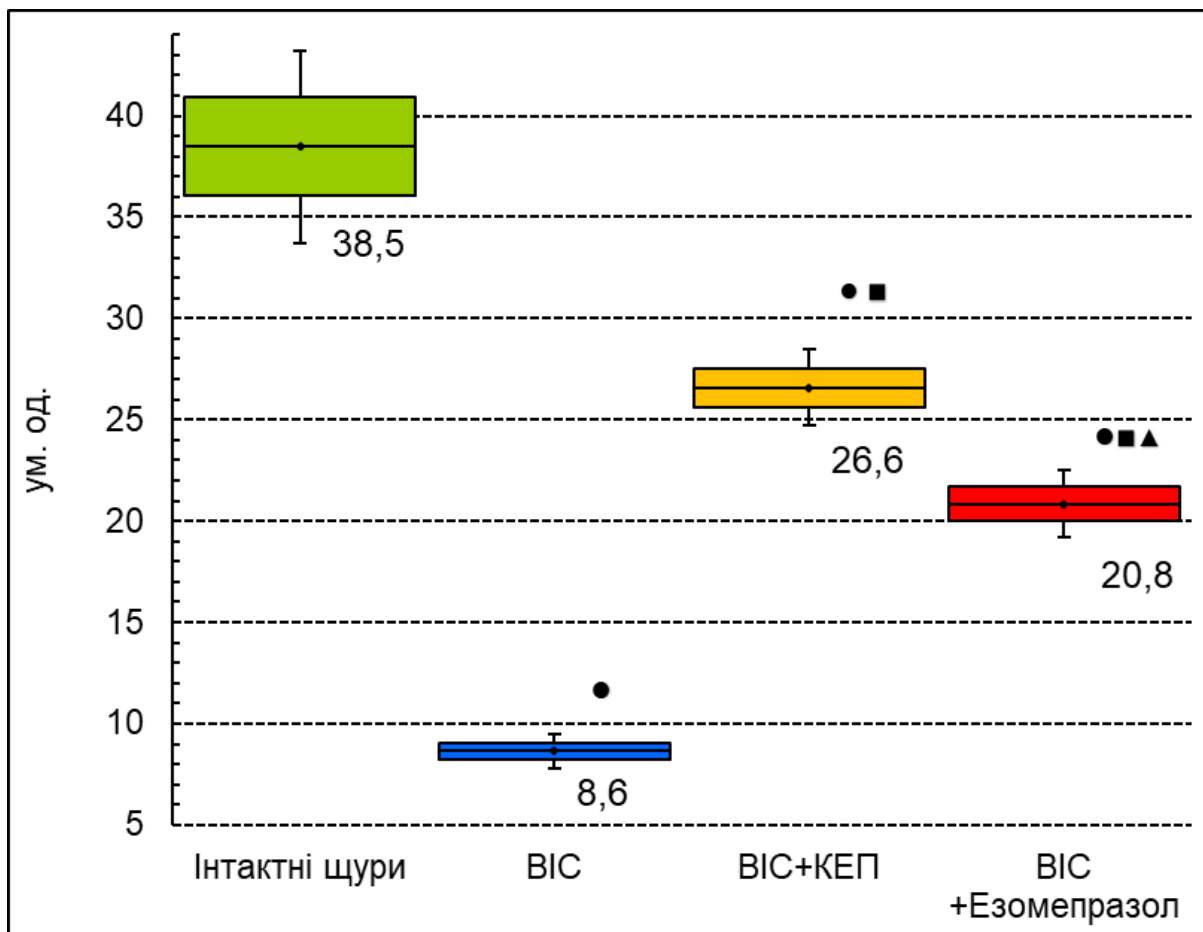


Рис. 4. Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на значення антиоксидантно-прооксидантного індексу в гомогенатах СОШ щурів на тлі BIC

Примітки.

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

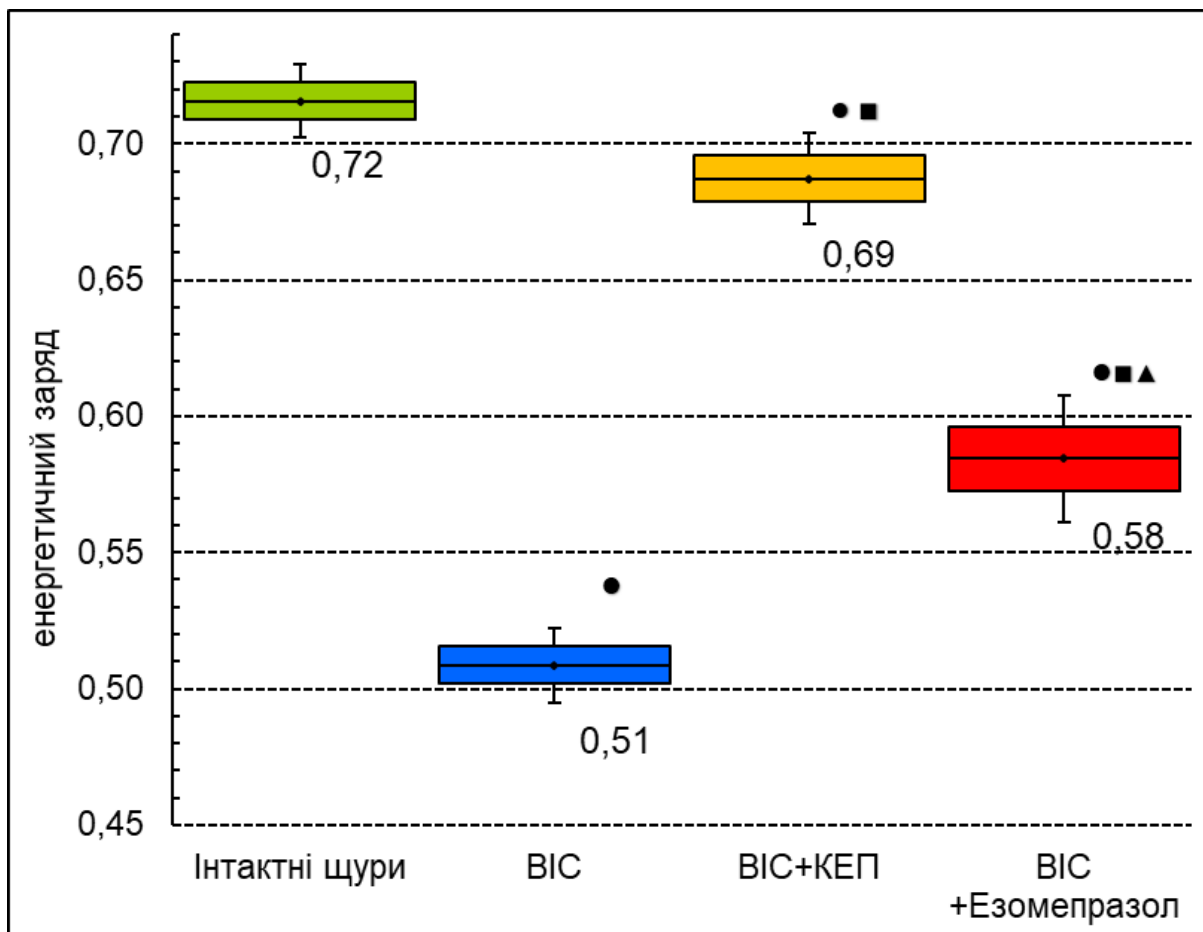


Рис. 5. Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на значення енергетичного заряду за David E. Atkinson у гомогенатах СОШ щурів на тлі BIC

Примітки.

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

**Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на вміст аденілових нуклеотидів за David E. Atkinson в гомогенатах СОШ щурів на тлі ВІС,
 $M \pm m$ (95% ДІ), n=28)**

Досліджуван- ний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	Контроль (ВІС)	ВІС +КЕП	ВІС +Езо- мепразол
n	7	7	7	7
АТФ, мкмоль / г сухої тканини	2,31±0,05 (95% ДІ: 2,21-2,41)	1,23±0,04 (95% ДІ: 1,15-1,31) $p_{1-2} < 0,001$	2,13±0,03 (95% ДІ: 2,07-2,18) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	1,54±0,04 (95% ДІ: 1,46-1,63) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,001$
АДФ, мкмоль / г сухої тканини	1,29±0,03 (95% ДІ: 1,23-1,34)	0,96±0,04 (95% ДІ: 0,87-1,04) $p_{1-2} < 0,001$	1,31±0,03 (95% ДІ: 1,26-1,37) $p_{1-3} = 0,2$ $p_{2-3} < 0,05$	1,11±0,07 (95% ДІ: 0,97-1,26) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,06$ $p_{3-4} = 0,03$
АМФ, мкмоль / г сухої тканини	0,53±0,03 (95% ДІ: 0,47-0,59)	1,17±0,03 (95% ДІ: 1,12-1,23) $p_{1-2} < 0,001$	0,61±0,05 (95% ДІ: 0,52-0,70) $p_{1-3} = 0,15$ $p_{2-3} < 0,001$	0,94±0,06 (95% ДІ: 0,83-1,05) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,01$

Примітки.

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

Профілактичне п'ятиденне застосування КЕП привело до ослаблення виразності стрес-індукованих процесів ПОЛ та енергетичного дисбалансу у СОШ (див. табл. 11, табл. 12). Як відомо, продукти ПОЛ сприяють агрегації тромбоцитів, зменшенню синтезу гастропротекторних простагландинів, формуванню синдрому цитолізу, виходу факторів згортання крові та пригніченню поділу та регенерації клітин. ТБК-РП виступають ендogenousними альдегідами, які є клініко-лабораторними маркерами оксидативного стресу та широко застосовуються для контролю ефективності лікування цілої низки захворювань.

Встановлено, що у тварин, підданих ВІС, яким превентивно вводили КЕП, відмічено статистично вірогідне ($p < 0,001$) у 3,1 разу вище значення АПІ в гомогенатах СОШ, яке лише на 30,9% було нижче за показники інтактних щурів та перевищувало за ефективністю езомепразол – показник АПІ у щурів, яким вводили вказаний кислотосупресивний препарат, на 45,8% був нижче ($p < 0,001$) за показники інтактних тварин.

Крім того, застосування КЕП привело до виразнішого, порівняно із застосуванням езомепразолу, нівелювання стрес-індукованого зниження вмісту G-SH (див. табл. 11). Так, вміст G-SH у щурів, яким вводили КЕП становив $3,7 \pm 0,09$ (95% ДІ: 3,5–3,8) мкмоль/г тканини, а у тварин, яким у профілактичному режимі вводили езомепразол – $3,0 \pm 0,06$ (95% ДІ: 2,9–3,1) мкмоль/г тканини, що відповідно на 5,2% та 23,0% було нижче за показники інтактних щурів ($3,9 \pm 0,09$ (95% ДІ: 3,7–4,0) мкмоль/г тканини).

Отримані дані вказують на здатність КЕП нівелювати стрес-індуковану активацію процесів ПОЛ у СОШ за профілактичного режиму застосування.

Оцінка впливу профілактичного введення КЕП на енергетичний обмін СОШ на тлі ВІС показала здатність досліджуваного кріоекстракту модулювати стрес-індуковані

порушення вмісту аденілових нуклеотидів (див. табл. 12). Так, встановлено, що у щурів, яким вводили КЕП, відмічено статистично вірогідне ($p < 0,001$) підвищення вмісту АТФ на 73,3%, підвищення вмісту АДФ ($p < 0,001$) на 37,3% та зниження вмісту АМФ ($p < 0,001$) на 47,6%, які загалом привели до підвищення енергетичного заряду ($p < 0,001$) на 35,1% відносно показників щурів, підданих ВІС без корекції (контрольна група).

Також встановлено, що п'ятигодинний ВІС призвів до виразних порушень з боку білкового та ліпідного гомеостазу у СОШ щурів контрольної групи. На тлі виразкових уражень ($VI = 3,9$ ум. од.) у тварин контрольної групи відмічено статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження вмісту ЗБ на 24,0% відносно показників інтактних щурів, та становить відповідно $38,9 \pm 2,3$ (95% ДІ: 46,9–53,4) мкг/мг тканини та $51,1 \pm 1,3$ (95% ДІ: 48,6–53,7) мкг/мг тканини (табл. 13).

В той же час на тлі зниження вмісту ЗБ у гомогенатах СОШ відмічено статистично вірогідне ($p < 0,001$) підвищення вмісту ОМБ на 21,8% відносно показників інтактних тварин (див. табл. 13), що вказувало на зростання загальної інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення у СОШ. Як відомо, окиснені білки в більшості своїй функціонально неактивні, краще піддаються протеолізу, здатні накопичуватися в різних тканинах, опосередковують окисне пошкодження ДНК, а також можуть самі виступати в якості джерела вільних радикалів, виснажуючи запаси клітинних антиоксидантів [197, 222].

**Вплив КЕП за профілактичного режиму введення
на вміст загального білка та окисномодифікованих білків
в гомогенатах СОШ щурів ($M \pm m$ (95% ДІ)
або Me [LQ; UQ], n=28)**

Досліджува- ний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	Контроль (BIC)	BIC +КЕП	BIC +езо- мепразол
n	7	7	7	7
Загальний білок, мкг / мг тканини	51,1±1,3 (95% ДІ: 48,6–53,7)	38,9±2,3 (95% ДІ: 34,4–43,3) $p_{1-2} < 0,001$	50,1±1,7 (95% ДІ: 46,9–53,4) $p_{1-3} = 0,65$ $p_{2-3} < 0,01$	44,6±2,4 (95% ДІ: 39,9–49,2) $p_{1-4} = 0,03$ $p_{2-4} = 0,1$ $p_{3-4} = 0,08$
Окисні модифікації білків, ум. од.	0,052 [0,051; 0,054]	0,065 [0,063; 0,066] $p_{1-2} < 0,001$	0,050 [0,049; 0,051] $p_{1-3} = 0,07$ $p_{2-3} < 0,01$	0,055 [0,054; 0,058] $p_{1-4} = 0,02$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,01$

Примітки.

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

Оцінка змін з боку білкового обміну в СОШ у щурів, яким превентивно перед ВІС вводили КЕП показала, що вміст ЗБ у СОШ практично був зіставляваним з показниками інтактних щурів, відповідно – $50,1 \pm 1,7$ мкг/мг тканини та $51,1 \pm 1,3$ мкг/мг тканини, що вказувало на нівелювання порушень з боку білкового гомеостазу при введенні досліджуваного кріоекстракту.

Дослідження вмісту ОМБ у СОШ показало, що на тлі введення КЕП вказаний показник не мав суттєвих відмінностей від показників інтактних тварин, а це вказує на здатність екстракту плаценти модулювати процеси окисної трансформації білків, які виступають одним із механізмів його гастропротекторної дії на ВІС (див. табл. 13).

Крім того, на тлі ВІС у щурів контрольної групи показано статистично вірогідне зростання ($p < 0,001$) рівня загальних ліпідів у СОШ на 42,1% відносно показників інтактних щурів (табл. 14), та в той же час зниження вмісту ФЛ у пулі загальних ліпідів у 1,9 разу.

Як відомо, ліпіди є структурними компонентами біомембран, енергетичним субстратом клітини, які беруть участь у реакціях сигнальної трансдукції, екзо- і ендоцитозу та ін. Крім того, вони беруть участь у фіксації білків фосфоліпідного бішару та забезпечують їх відповідну орієнтацію в клітинній мембрані, є неполярним середовищем для жиророзчинних субстратів та кофакторів ферментів, зумовлюють їх фолдинг, а також виконують роль регуляторів та модуляторів ферментативної активності [180, 198]. ФЛ формують безперервні гідрофобні оболонки на поверхні мукополісахаридів слизу та клітин СО. Порушення цілісності цих шарів власне й спричиняє розвиток запалення та виразкоутворення.

**Вплив КЕП за профілактичного режиму введення
на вміст загальних ліпідів та фосфоліпідів
у гомогенатах СОШ щурів, $M \pm m$ (95% ДІ), $n=28$)**

Досліджува- ний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	Контроль (ВІС)	ВІС +КЕП	ВІС +езо- мепразол
n	7	7	7	7
Загальні ліпіди, мкг / мг тканини	148,6±1,8 (95% ДІ: 145,1– 152,0)	211,3±3,1 (95% ДІ: 205,2– 217,4) $p_{1-2} < 0,001$	153,1±3,1 (95% ДІ: 147,0– 159,3) $p_{1-3} = 0,1$ $p_{2-3} < 0,001$	172,4±2,6 (95% ДІ: 167,3– 177,5) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Фосфолі- піди, мкг / мг тканини	45,3±1,6 (95% ДІ: 42,2–48,4)	24,4±1,1 (95% ДІ: 22,3–26,5) $p_{1-2} < 0,01$	41,1±1,4 (95% ДІ: 38,4–43,9) $p_{1-3} = 0,07$ $p_{2-3} < 0,001$	33,7±1,2 (95% ДІ: 31,3–36,1) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$

Примітки.

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

Дослідження змін з боку загальних ліпідів та ФЛ показали, що вміст ФЛ на тлі введення КЕП, становив $26,9 \pm 0,9\%$, що практично було зіставляваним із показниками інтактних тварин ($30,5 \pm 0,9\%$) та, в той же час, статистично вірогідно ($p < 0,001$) на 7,3% перевищувало показники тварин, яким в аналогічному режимі вводили езомепразол (рис. 6).

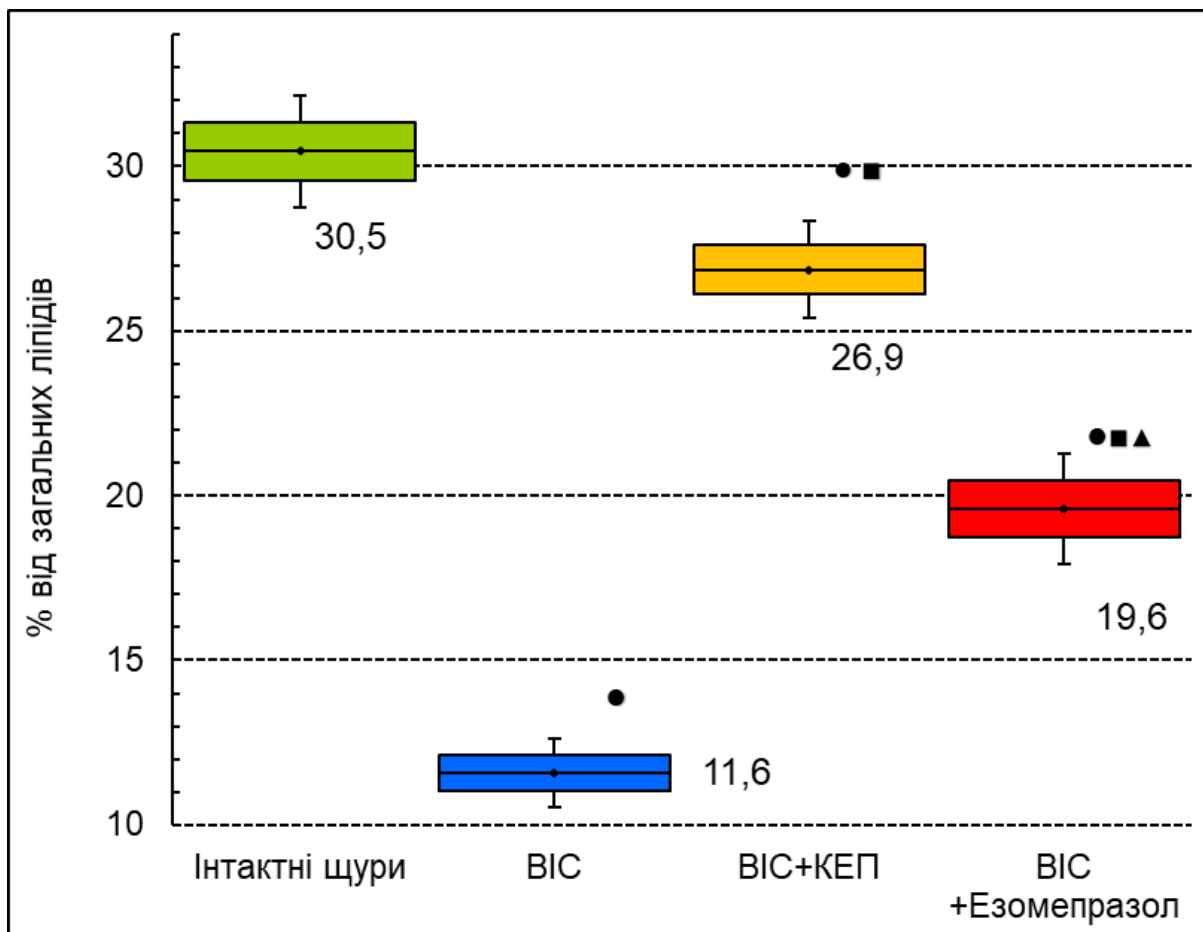


Рис. 6. Вплив КЕП за профілактичного режиму введення на вміст фосфоліпідів у пулі загальних ліпідів у гомогенатах СОШ щурів на тлі BIC

Примітки.

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

Виразкування СОШ під дією ВІС мало патоморфологічне підтвердження, на що вказували дефекти епітелію з руйнуванням залоз шлунка з формуванням вогнищ некрозу (рис. 7, 8).

На тлі застосування як КЕП (рис. 9), так і езомепразолу (рис. 10), відмічено відновлення гістоархітекtonіки СОШ щурів, підданих ВІС. Відмічено повне збереження гістоархітекtonіки базальної мембрани, яка добре розрізнялась під поверхневим епітелієм, який оточував залози шлунка. До базальної мембрани щільно прилягали кровоносні капіляри. Показано, що СО всіх відділів шлунка була представлена збереженим одношаровим циліндричним епітелієм. Залози тіла шлунка були розміщені тісно одна до одної. Відмічались поодинокі прошаркаии пухкої сполучної тканини та м'язових волокнистих структур, які розміщувались між залозами шлунка.

5.3 Оцінка антиульцерогенної активності КЕП на моделі серотонін-індукованої виразки шлунка

Гостре нейромедіаторне пошкодження СОШ моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним (в/о) введенням серотоніну (*Thermo Fisher Scientific, США*) у дозі (30 мг/кг) [228]. Тварин виводили з експерименту через 24 год. після введення вказаного нейромедіатора.

Встановлено, що внутрішньоочеревинне введення серотоніну викликає ураження СОШ у 100% тварин (табл. 15). У всіх тварин контрольної групи (щери зі змодельованою серотоніною виразкою шлунка без лікування) виявлено виразну гіперемію та множинні ерозії та геморагії СОШ. Крім того відзначався помірно-виражений набряк (2 [1,5; 2] бали) та порушення складчастості (2 [1; 2] бали) СОШ (див. табл. 15).



Рис. 7. Морфоструктура епітелію СОШ інтактної тварини,
гематоксилін-еозин, $\times 100$

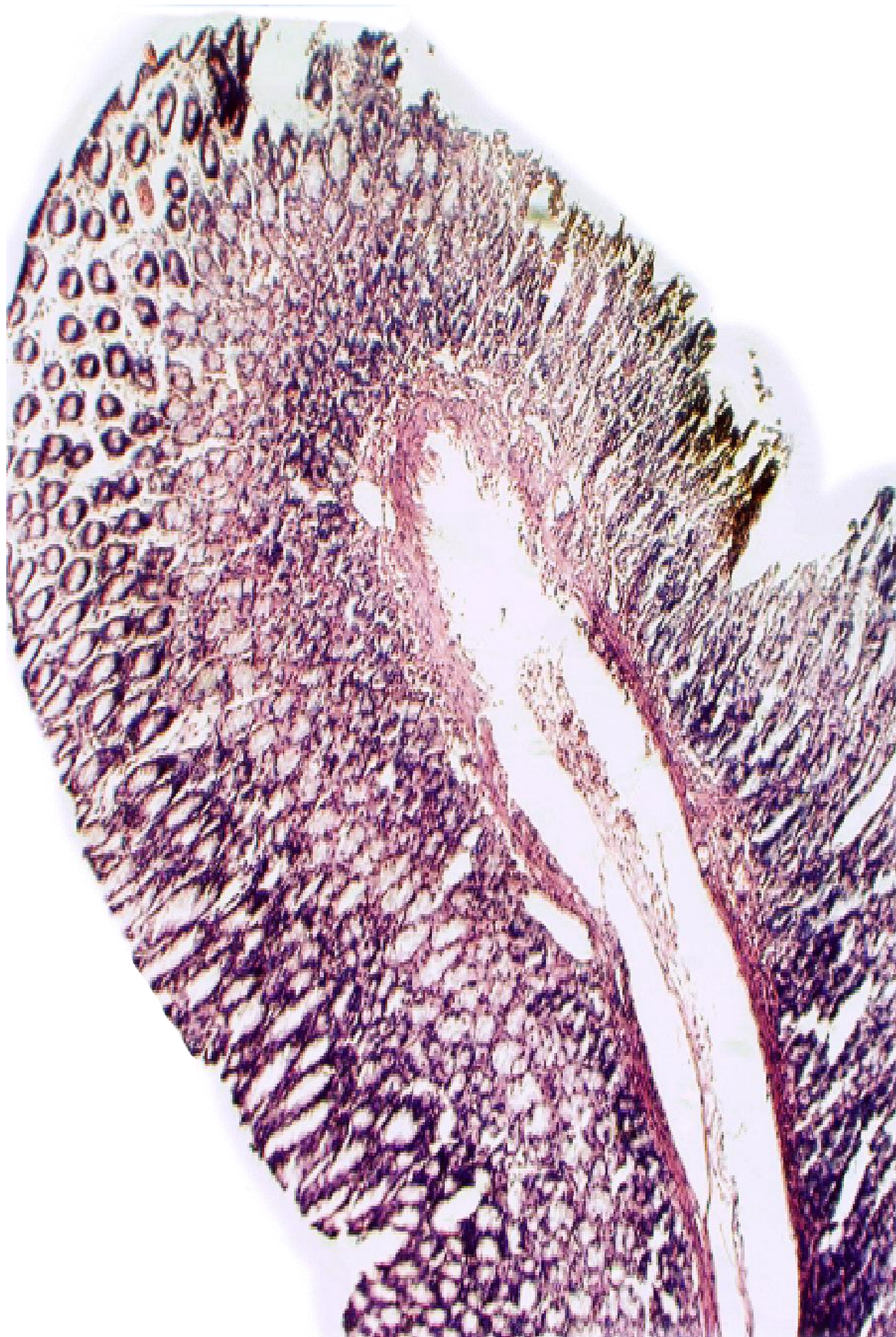
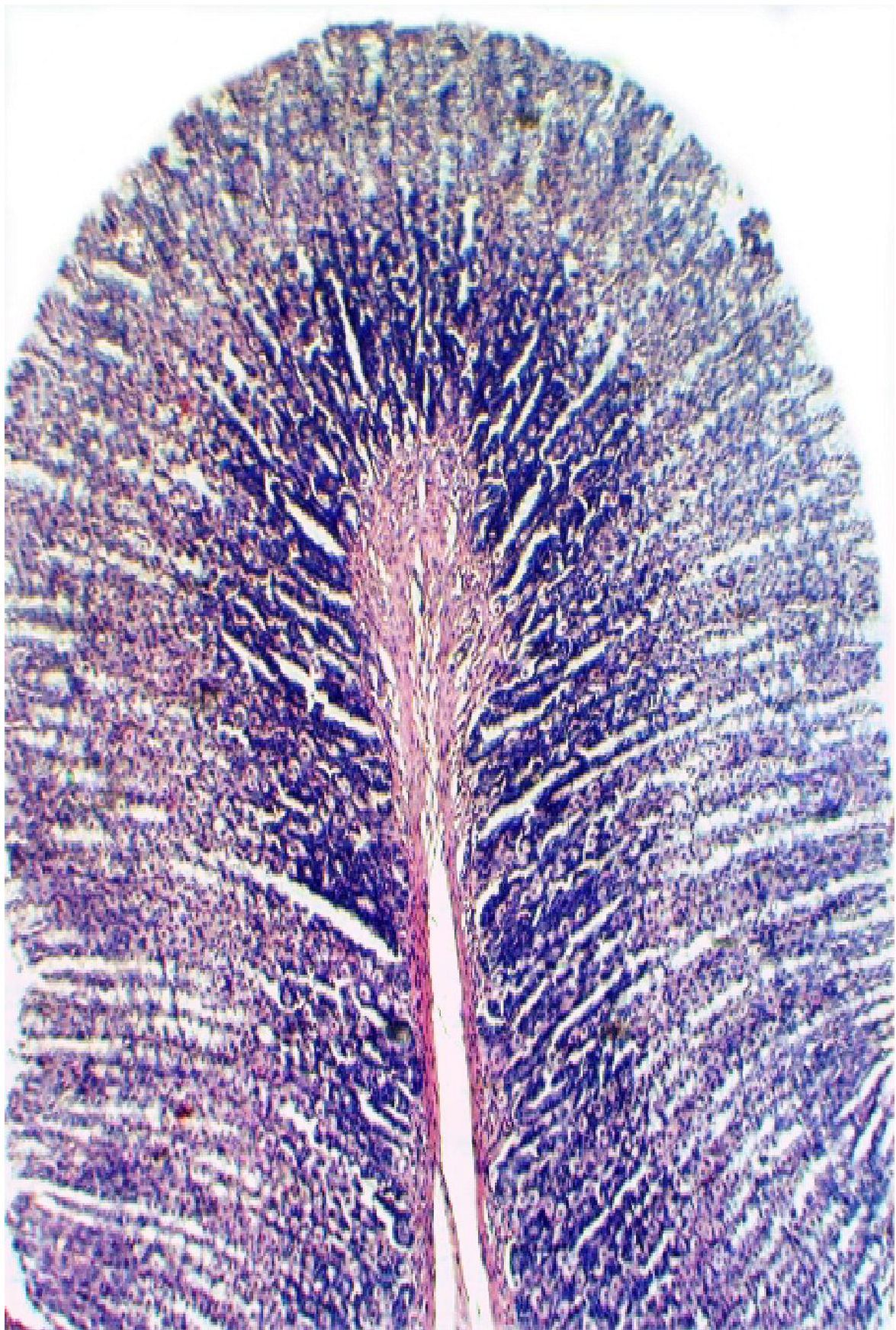


Рис. 8. Морфоструктура епітелію СОШ тварини, підданої ВІС, гематоксилін-еозин, ×100



**Рис. 9. Морфоструктура епітелію СОШ тварини,
підданої ВІС, якій вводили езомепразол,
гематоксилін-еозин, ×100**



Рис. 10. Морфоструктура епітелію СОШ тварини, підданої ВІС, якій вводили КЕП, гематоксилін-еозин, $\times 100$

Лікувально-профілактичне введення КЕП привело до статистично вірогідного послаблення пошкоджуючої дії серотоніну на СОШ. Ерозивно-виразкові зміни СОШ виявлені лише у 42,9% тварин, а ВІ у 13,7 разу був нижчим, ніж у групі нелікованих тварин та становив відповідно – 0,3 та 4,1. Варто зазначити, що середній бал ураження СОШ у свою чергу був у 5,9 разу нижче у щурів, яким вводили КЕП, ніж у нелікованих щурів з серотоніновою виразкою та становив відповідно $4,1 \pm 0,26$ (95% ДІ: 3,6–4,7) бали та $0,7 \pm 0,29$ (95% ДІ: 0,2–1,3) бали (див. табл. 15).

За величиною ПВА на моделі серотонін-індукованої виразки шлунка у щурів КЕП перевищував за ефективністю референс-препарат езомепразол. На це вказував у 1,6 разу нижчий виразковий індекс на тлі введення КЕП, який становив 0,3 порівняно зі значенням аналогічного показника у щурів, яким вводили езомепразол (0,5).

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. Крім того, на тлі введення езомепразолу у 28,6% щурів відмічалось порушення складчастості та набряк СОШ, у той час як на тлі введення КЕП вказаних змін не відмічено, що може бути пов'язано зі зменшенням запальної інфільтрації СОШ за рахунок протизапальної дії досліджуваного кріоекстракту (див. табл. 15).

**Вплив КЕП за профілактичного режиму введення
на стан СОШ на тлі серотонін-індукованого ульцерогенезу ($M \pm m$ (95% ДІ) або Me [LQ; UQ], n=28)**

Умови досліджу	n		Здуття	Ерозії та гемора- гії	Гіпере- мія	Набряк	Поруш. склад- частості	К-ть тварин з виразками, абс. (%)	Середній бал в групі	ВІ
Інтактні щури	7	Абс. (%)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0	0
		Бали	0	0	0	0	0			
Серотонін	7	Абс. (%)	2/7 (28,6)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	7/7* (100)	4,1±0,26*# (95%ДІ: 3,6–4,7)	4,1
		Бали	0 [0; 1]	3 [3; 3] *	3 [3; 3] *	2 [1,5; 2] *	2 [1; 2] *			
Серотонін + КЕП	7	Абс. (%)	0/7 (0)	3/7*# (42,9)	2/7 (28,6)	0/7# (0)	0/7# (0)	3/7*# (42,9)	0,7±0,29*# (95%ДІ: 0,2–1,3)	0,3
		Бали	0	0 [0; 2] #	0 [0; 1] #	0	0			
Серотонін + езомепразол	7	Абс. (%)	0/7 (0)	3/7*# (42,9)	4/7# (57,1)	2/7# (28,6)	2/7# (28,6)	3/7*# (42,9)	1,2±0,31*# (95%ДІ: 0,6–1,8)	0,5
		Бали	0	0 [0; 2] #	0 [0; 2,5] #	0 [0; 1] #	0 [0; 1] #			

Примітки.

1. * – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин;
2. # – $p < 0,05$ відносно показників щурів, яким вводили тільки серотонін;
3. ° – $p < 0,05$ відносно показників щурів, яким вводили серотонін та езомепразол.

5.4 Дослідження гастропротекторної дії КЕП на моделі хронічної оцтовокислої виразки шлунка

Під інгалаційним наркозом проводили лапаротомію та вводили 0,05 мл 30,0% розчину оцтової кислоти (*Thermo Fisher Scientific, США*) субсерозно у стінку шлунка [228]. На 3-тю добу утворюється кратероподібна виразка з грануляційним валом, а на 12-й–15-й день відбувається рубцювання [228]. Тварин виводили з експерименту через 10 днів після введення розчину оцтової кислоти.

Дослідження ПВА КЕП на моделі ульцерогенезу, індукованого введенням оцтової кислоти показало, що введення вказаного ульцерогену призвело до ураження шлунка у 100% щурів, а середній бал за шкалою Яковлевої Л.В. становив $4,3 \pm 0,29$ (95% ДІ: 3,7–4,8).

Введення КЕП, як і введення референс-препарату езомепразолу, не привело до повного нівелювання ульцерогенного впливу екзогенного хімічного чинника, проте вони ослабили його пошкоджувальну дію на СОШ. Так, у щурів, яким вводили КЕП, ВІ статистично вірогідно ($p < 0,05$) знизився на 30,0%, та становив відповідно 3,0. 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 (табл. 16).

На тлі застосування референс-препарату езомепразолу ВІ становив 2,3. Варто зазначити, що на тлі введення езомепразолу у 71,4% щурів відмічено здуття шлунка, чого не спостерігалось у щурів інших груп.

Таблиця 16

Вплив КЕП за лікувального режиму введення на стан СОШ на тлі ульцерогенезу, індукованого оцтовою кислотою ($M \pm m$ (95% ДІ) або Me [LQ; UQ], n=28)

Умови досліджу	n		Здуття	Ерозії та геморагії	Гіперемія	Набряк	Поруш. складчастості	К-ть тварин з виразками, абс. (%)	Середній бал в групі	ВІ
Інтактні щури	7	Абс. (%)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0/7 (0)	0	0
		Бали	0	0	0	0	0			
Оцтова кислота	7	Абс. (%)	4/7* (57,1)	7/7* (100)	7/7* (100)	4/7* (57,1)	7/7* (100)	7/7* (100)	4,3±0,29* (95%ДІ: 3,7–4,8)	4,3
		Бали	2 [0; 2] *	3 [3; 3] * #	3 [3; 3] *	2 [0; 2,5] *	3 [2; 3] *			
Оцтова кислота + КЕП	7	Абс. (%)	0/7# (0)	3/7* (42,9)	4/7* (57,1)	3/7* (42,9)	4/7* (57,1)	7/7* (100)	3,0±0,31* # (95%ДІ: 2,4–3,6)	3,0
		Бали	0	0 [0; 2,5] #	2 [0; 2,5] *	0 [0; 1,5]	2 [0; 2,5] *			
Оцтова кислота + езомепразол	7	Абс. (%)	5/7*° (71,4)	3/7*# (42,9)	3/7*# (42,9)	2/7 (28,6)	4/7* (57,1)	7/7* (100)	2,3±0,29* # (95%ДІ: 1,7–2,8)	2,3
		Бали	2 [1; 2]*	0 [0; 2] #	0 [0; 2,5] #	0 [0; 1,5]	2 [0; 2] *#			

Примітки.

1. * – $p < 0,05$ відносно показників інтактних тварин;
2. # – $p < 0,05$ відносно показників щурів, яким вводили тільки оцтову к-ту;
3. ° – $p < 0,05$ відносно показників щурів, яким вводили оцтову к-ту та езомепразол.

5.5 Вивчення впливу КЕП на стан шлункової секреції після стовбурової кріоденервації шлунка

Під інгаляційним наркозом проводили лапаротомію та виконували кріовплив на передній та задній блукаючі стовбури (*truncus vagalis anterior et posterior*) черевного відділу *n. vagus* за допомогою кріоінструменту КД-3 (Фізико-технічний інститут низьких температур ім. Б.І. Веркіна НАН України, м. Харків) та мідного аплікатора у формі незамкнутого на 2/3 кола з температурою робочої поверхні -120°C [34]. Час кріовпливу становив 30 с. Шлункову секрецію досліджували через 30 днів.

Шлункову секрецію досліджували за методикою *Shay H.A. (1945 p.)* [214]. Протягом 24 год. щури були позбавлені доступу до їжі. Після лапаротомії по білій лінії живота наркотизованим щурам накладали лігатуру на пілоричний сфінктер шлунка. Через 4 години (рис. 11) проводили релапаротомію під інгаляційним наркозом та накладали лігатуру на кардіальний сфінктер, після чого тварин виводили з експерименту шляхом цервікальної дислокації, проводили екстирпацію шлунка та збір його вмісту у пробірки [228].

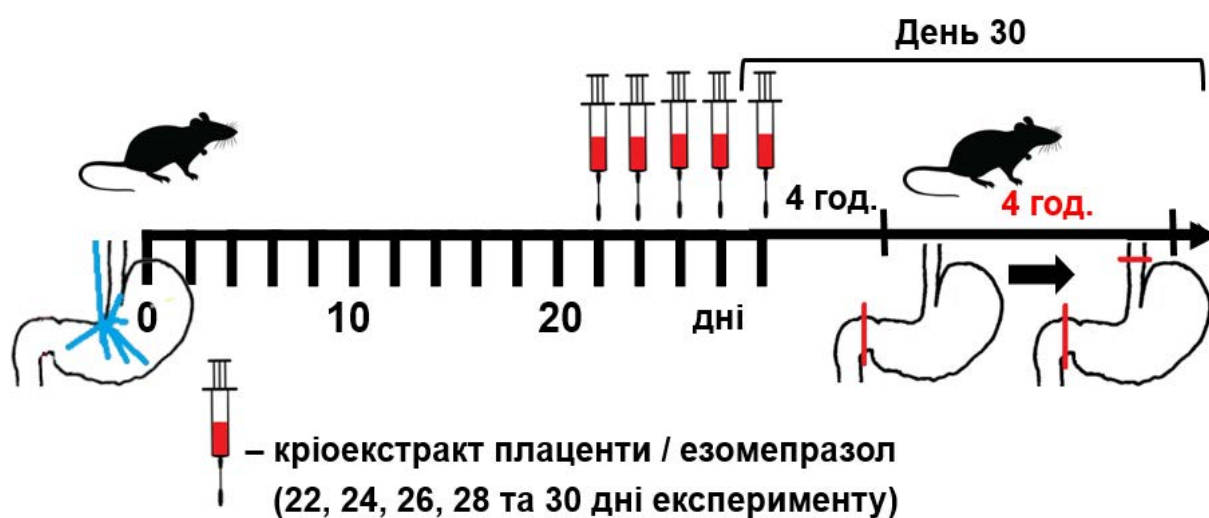


Рис. 11. Дизайн дослідження шлункової секреції у щурів після стовбурової кріоденервації шлунка

Інтенсивність секреції шлункового соку оцінювали за об'ємом шлункового соку у мл на 100 г маси тварини (мл / 100 г). В одержаному соці вимірювали загальну та вільну кислотність (концентрацію HCl) шляхом титрування шлункового соку за методикою Michaelis L. 0,1 N розчином гідроксиду натрію (NaOH) у присутності індикаторів фенолфталеїну та бромтимолового синього. Кислотність виражали кількістю мл 0,1 N розчину NaOH, необхідного для нейтралізації 100 мл шлункового соку. Зв'язану кислотність визначали за різницею між показниками загальної та вільної кислотності [90].

Встановлено, що на 30-й день після СКШ (рис. 12) у щурів відмічалось статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження загальної кислотності шлункового соку на 33,7% відносно показників інтактних тварин, та становила відповідно $91,0 \pm 2,3$ мл 0,1N NaOH / 100 мл. Вказані зміни відбувались переважно за рахунок зниження ($p < 0,01$) рівня вільної кислотності у 4,1 разу, в той час як частка зв'язаної кислотності статистично вірогідно ($p < 0,01$) перевищувала показники інтактних тварин на 24,9% (табл. 17).

Примітки до рис. 12 (див. стор. 133).

- 1 – правий блукаючий нерв (*n. vagus dexter*);
- 2 – лівий блукаючий нерв (*n. vagus sinister*);
- 3 – стравохідне сплетення (*plexus oesophageus*);
- 4 – передній блукаючий стовбур (*truncus vagalis ant.*);
- 5 – задній блукаючий стовбур (*truncus vagalis post.*);
- 6 – печінкові гілки (*rami hepatici*);
- 7 – передні черевні гілки (*rami coeliaci ant.*);
- 8 – ворітна вена печінки (*vena portae*);
- 9 – передній блукаючий стовбур (*truncus vagalis ant.*);
- 10 – загальна черевна гілка (*communis celiac ramus*);
- 11 – задні черевні гілки (*rami coeliaci post.*);
- 12 – задній блукаючий стовбур (*truncus vagalis post.*).

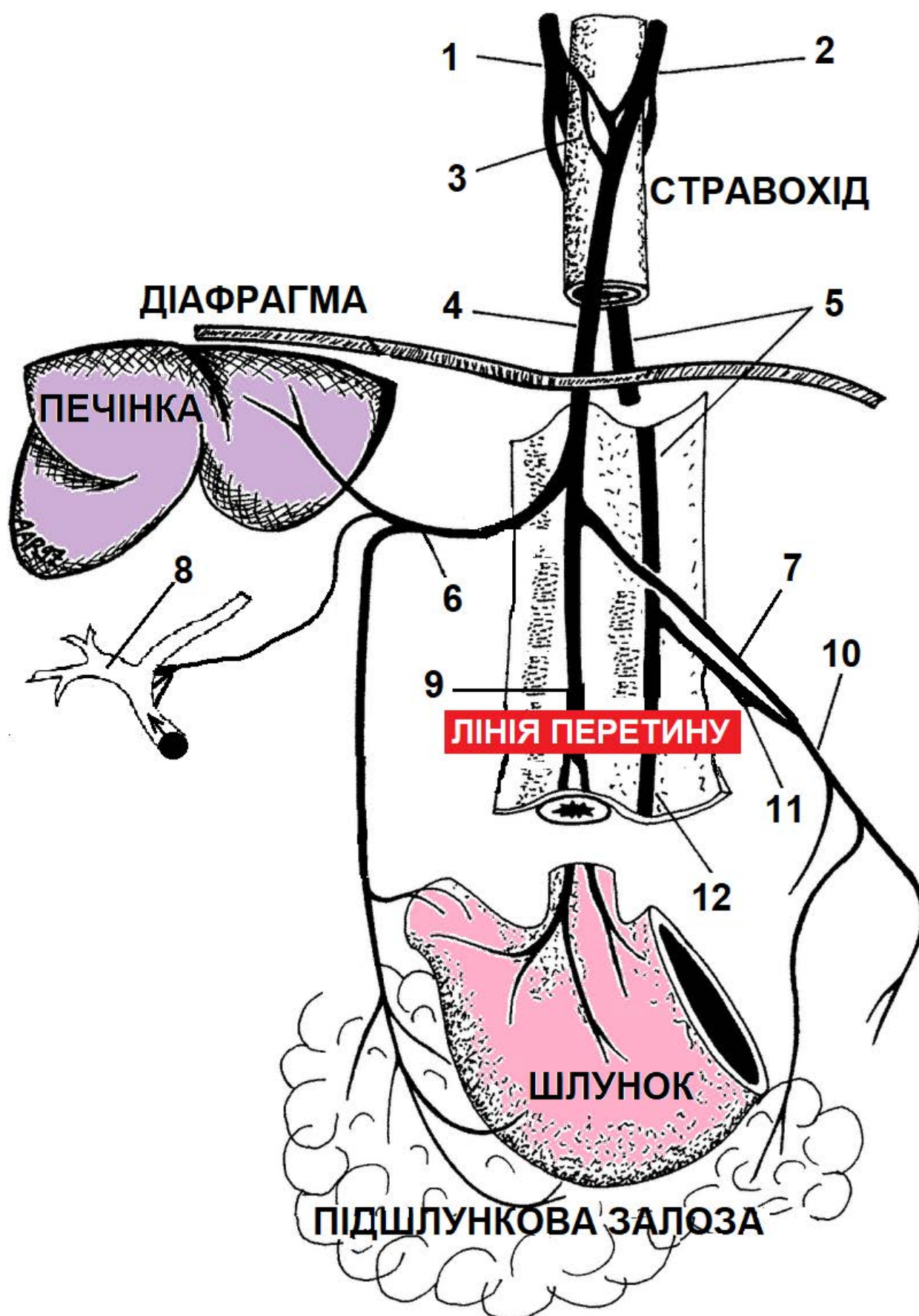


Рис. 12. Схема стовбурової денервації шлунка
(модифіковано за [223])

Вплив КЕП на показники шлункової секреції у щурів після кріоденервації шлунка ($M \pm m$ (95% ДІ, $n=28$))

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання		Умови експерименту			
		I група	II група	III група	IV група
		Інтактні щури	Езомепразол	Стовбурова кріоденервація шлунка	Стовбурова кріоденервація шлунка + КЕП
<i>n</i>		7	7	7	7
Кислотність шлункового соку, мл 0,1 N NaOH на 100 мл	Загальна	137,3±1,7 (95% ДІ: 133,9–140,7)	73,0±3,8 (95% ДІ: 65,5–80,5) $p_{1-2} < 0,001$	91,0±2,3 (95% ДІ: 86,6–95,4) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$	104,1±4,7 (95% ДІ: 94,9–113,4) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,03$
	Вільна	80,1±1,4 (95% ДІ: 77,5–82,8)	15,0±1,4 (95% ДІ: 12,2–17,8) $p_{1-2} < 0,001$	19,7±0,8 (95% ДІ: 18,1–21,3) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,01$	41,1±1,8 (95% ДІ: 37,7–44,6) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
	Зв'язана	57,1±0,9 (95% ДІ: 55,3–59,0)	58,0±3,4 (95% ДІ: 51,4–65,6) $p_{1-2} = 0,8$	71,3±1,8 (95% ДІ: 67,7–74,9) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$	63,0±3,2 (95% ДІ: 56,8–69,2) $p_{1-4} = 0,1$ $p_{2-4} = 0,3$ $p_{3-4} = 0,04$
Співвідношення вільна / зв'язана кислотність		1,4±0,03 (95% ДІ: 1,3–1,5)	0,3±0,03 (95% ДІ: 0,2–0,3) $p_{1-2} < 0,001$	0,3±0,01 (95% ДІ: 0,3–0,3) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,7$	0,7±0,02 (95% ДІ: 0,6–0,7) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$

Примітки.

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

Вказані вище зміни кислотності призвели до статистично вірогідного ($p < 0,001$) зниження співвідношення «вільна/зв'язана кислотність» у 4,7 разу відносно показників інтактних тварин.

Порівняльна оцінка впливу СКШ та п'ятиденного введення езомепразолу показала, що у тварин, яким вводили вказаний ІПП, рівень загальної кислотності знижувався більшою мірою, ніж після СКШ, відповідно вказаний показник статистично вірогідно ($p < 0,01$) був на 19,9% нижчим за показники щурів на 30-й день після СКШ та на 46,8% був нижчим ($p < 0,001$) за показники інтактних тварин (див. табл. 17).

Оцінка співвідношення «вільна/зв'язана кислотність» показала, що на тлі застосування езомепразолу, як і після СКШ, вказані співвідношення мали зіставлюване зниження у 4,7 разу відносно показника інтактних тварин, проте, на відміну від щурів після СКШ, зниження кислотності при застосуванні езомепразолу відбувалось виключно за рахунок статистично вірогідного ($p < 0,001$) зменшення на 81,3% рівня вільної кислотності.

Рівень зв'язаної кислотності на тлі застосування езомепразолу практично не відрізнявся від показників інтактних щурів та становив $58,0 \pm 3,1$ ум. од. Крім того, варто зазначити, що у тварин на тлі введення езомепразолу відмічено статистично вірогідне ($p = 0,04$) збільшення на 25,0% об'єму шлункового соку порівняно з показниками інтактних щурів (рис. 13).

Дослідження впливу КЕП на ефекти СКШ показало, що рівень загальної кислотності статистично вірогідно ($p < 0,001$) на 24,2% був нижчим за показники інтактних тварин, проте на 14,4% перевищував ($p = 0,03$) показники тварин після СКШ без застосування КЕП (див. табл. 17).

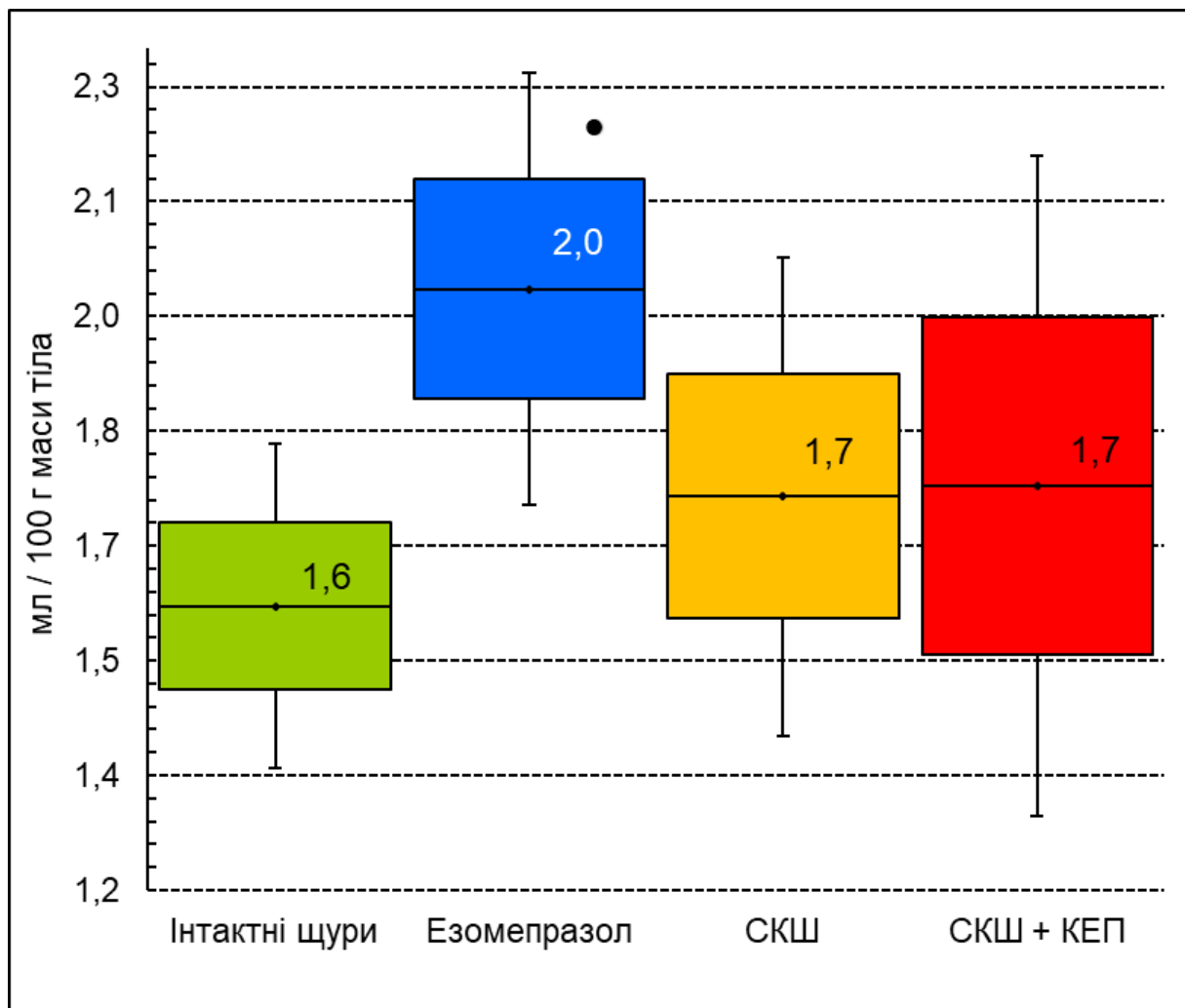


Рис. 13. Вплив КЕП, езомепразолу та стовбурової кріоваготомії шлунка на об'єм шлункової секреції у щурів

Примітки.

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

Вказані зміни відбулись переважно за рахунок статистично вірогідного ($p < 0,001$) зниження рівня вільної кислотності на 48,7% порівняно з показниками інтактних щурів. Варто зазначити, що вказаний показник у 2,1 разу ($p < 0,001$) перевищував рівень вільної кислотності шлункового соку тварин після СКШ, яким не вводили КЕП.

Крім того, встановлено, що рівень зв'язаної кислотності у щурів, яким після СКШ п'ятиразово вводили КЕП, на 10,3% ($p = 0,1$) перевищував показники інтактних щурів ($57,1 \pm 0,9$) та становив відповідно $63,0 \pm 3,2$ ум. од., що на 11,6% ($p = 0,04$) було нижче за показники тварин після СКШ, яким КЕП не вводили (див. табл. 17).

Наведені зміни з боку кислотності призвели до статистично вірогідного ($p < 0,001$) зниження співвідношення «вільна/зв'язана кислотність» лише у 2 рази порівняно з показником інтактних тварин ($1,4 \pm 0,03$) та у 2,3 разу перевищувало аналогічне співвідношення як на тлі застосування езомепразолу, так й після СКШ.



РОЗДІЛ 6

ІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕДРАКОВИХ ЗМІН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА

Широкий спектр шлунково-кишкових проявів системних аутоімунних захворювань (АІЗ) до недавнього часу розглядався переважно як симптоми або ускладнення лікування основного захворювання. Проте з часом з'ясувалося, що ці прояви мають важливе значення в контексті загальної патології таких захворювань. Наприклад, при системному червоному вовчаку (СЧВ) ураження ШКТ може проявлятися у вигляді виразок стравоходу, вовчаковим ентеритом, гранулематозним гепатитом, первинним біліарним цирозом та іншими патологіями [231]. У цьому контексті традиційні терапевтичні препарати, що застосовуються для лікування АІЗ, зазвичай є неспецифічними імунодепресантами, серед яких найбільш поширеними є НПЗЗ, стероїдні протизапальні препарати та протиревматичні препарати, що модифікують захворювання [228]. Варто відзначити, що НПЗЗ мають доведений ульцерогенний ефект на шлунково-кишкову слизову, що сприяє розвитку виразок та інших патологічних змін у ШКТ [100].

Шлунково-кишковий тракт є найбільшим імунологічним органом в організмі людини, оскільки саме тут локалізується близько 70% усіх лімфоцитів організму [183]. Окрім цього, в

ШКТ міститься велика кількість різноманітних коменсальних бактерій, що підтверджує важливість мікробіоти у формуванні та розвитку імунної системи. Мікробіота відіграє ключову роль у регуляції імунних відповідей, оскільки вона безпосередньо взаємодіє з імунними клітинами і СО ШКТ, а також може модулювати запальні процеси, що сприяють розвитку або, навпаки, захисту від АІЗ травної системи [231, 269].

Згідно з останніми даними, поширеність АІЗ травної системи неухильно зростає в усьому світі, що, ймовірно, пов'язано з порушеннями мікробіоти та змінами в імунній відповіді на рівні СО ШКТ [231]. Імунна система СОШ складається з вроджених і адаптивних імунних клітин, що включають вроджені лімфоцити, макрофаги, дендритні клітини та природні кілери (NK-клітини). Водночас шлунковий адаптивний імунітет складається в основному з Т- та В-клітин, які відіграють центральну роль у підтримці імунного гомеостазу [147]. Епітеліальні клітини шлунка активно взаємодіють з імунними клітинами, стимулюючи проліферацію і диференціацію Т- та В-клітин, а також виділяють прозапальні та протизапальні цитокіни, які регулюють місцеву імунну відповідь на патогени і сприяють відновленню СОШ [147].

Важливо зазначити, що порушення імунної регуляції на рівні СОШ може призвести до розвитку численних захворювань, таких як аутоімунний гастрит (АІГ), захворювання, спричинені *H. pylori*, а також до розвитку різних видів раку шлунка (РШ). Хронічне запалення, викликане інфекцією *H. pylori* або аутоімунним механізмом, є одним із провідних етіологічних факторів, що сприяють розвитку хронічного атрофічного гастриту, захворювання, яке значно підвищує ризик розвитку раку шлунка [149].

Таким чином, сучасні дослідження підкреслюють важливість взаємодії мікробіоти та імунної системи в контексті АІЗ ШКТ, а також демонструють, що зміни в мікробному складі та імунній відповіді можуть мати вирішальне значення для

розвитку цих патологій. Розуміння цих процесів відкриває нові можливості для розробки цілеспрямованих терапевтичних стратегій, спрямованих на корекцію мікробіоти та імунного дисбалансу в лікуванні АІЗ ШКТ.

За даними епідеміологічних досліджень, проведених *Carabotti M. та співавт. (2017 р.)*, поширеність супутніх АІЗ серед пацієнтів з АІГ становить 40%. Серед найбільш поширених супутніх патологій зазначаються захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет 1-го типу, гемолітична анемія, ревматоїдний артрит, аутоімунний гепатит, міастенія, хвороба Шегрена та інші [25]. Ці дані підтверджують високу ймовірність розвитку інших АІЗ у хворих на АІГ, що потребує комплексного підходу до діагностики та лікування таких пацієнтів. Враховуючи тісний взаємозв'язок між різними аутоімунними патологіями, необхідно розглядати можливість їх одночасного або послідовного розвитку, що значно ускладнює лікування і прогноз цих пацієнтів.

Окрім того, дослідження *Toh В.Н. та співавт.* показали, що ризик неопластичної трансформації при АІГ досягає 10%, а це вказує на високий ризик розвитку раку шлунка у пацієнтів з АІГ. Таким чином, АІГ слід розглядати як передраковий стан, що вимагає регулярного моніторингу та своєчасного втручання. Щорічна захворюваність на рак шлунка при АІГ становить 0,3%, що підкреслює важливість ранньої діагностики та профілактики злоякісних трансформацій у цих пацієнтів [244]. Ці дані вказують на необхідність більш детального вивчення патогенезу АІГ і його ускладнень, а також на важливість впровадження стратегій скринінгу та раннього виявлення можливих онкологічних змін у пацієнтів із цією патологією.

Таким чином, для пацієнтів з АІГ важливою є не лише терапевтична корекція основного захворювання, але й активний моніторинг на наявність супутніх АІЗ та передракових змін. Це дозволить значно покращити прогнози та запобігти розвитку тяжких ускладнень, таких як рак шлунка.

6.1 Аутоімунні захворювання та рак шлунка: патогенетичні паралелі

Імунна дисрегуляція відіграє ключову роль у патогенезі не тільки АІЗ, але й у розвитку неопластичних процесів, зокрема в онкології [163]. Хронічне запалення вважається важливим механізмом ініціації канцерогенезу, що пояснює виникнення різних видів раку, таких як гепатоцелюлярна карцинома у пацієнтів з гепатитом, рак товстої кишки при запальних захворюваннях кишечника (особливо при виразковому коліті), а також вторинний рак шлунка, що розвивається внаслідок гастриту, як одні з найбільш типових прикладів [252]. Хронічне запалення не лише підтримує існування пухлин, а й сприяє їх розвитку через активацію молекул і клітин, що зазвичай беруть участь у захисті організму від інфекцій, але в умовах тривалого запалення перетворюються на фактори, що стимулюють пухлиногенез.

Згідно з дослідженнями *Neagi M. та співавт. (2019 р.)*, формування запального мікрооточення є невід'ємною умовою, що сприяє пухлиногенезу, оскільки запалення стимулює проліферацію та виживання злоякісних трансформованих клітин. Крім того, запальні процеси можуть сприяти ангіогенезу (утворенню нових кровоносних судин) і метастатичним процесам, а також негативно регулювати ефективність протипухлинної адаптивної та вродженої імунної відповіді, що ускладнює терапевтичне втручання та знижує його ефективність [179]. Це робить хронічне запалення не лише фактором, що сприяє розвитку раку, але й чинником, який ускладнює лікування.

Як відомо, запалення ініціюється резидентними імунними клітинами, що після активації спричиняють хемотаксис нейтрофільних гранулоцитів та макрофагів до місця запалення. Т- та В-лімфоцити відіграють ключову роль у подальшій запальній відповіді, а також у ініціації елімінації екзогенного чинника, що спричинив запалення [28]. Однак у разі хронічного запалення регуляція цього процесу змінюється.

Гостре запалення регулюється переважно Т-хелперами типу 1 (Th1), а також клітинами вродженого імунітету, що секретують протипухлинні молекули, такі як ІЛ-2 та ІФ- γ . Водночас хронічне запалення контролюється Т-reg та клітинами Th2, які секретують пропухлинні молекули, зокрема ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13 та трансформуючий фактор росту- β . Ці молекули стимулюють проліферацію пухлинних клітин, ангіогенез та метастазування, створюючи сприятливе мікрооточення для розвитку пухлин [44].

Особливо важливою є роль В-лімфоцитів, які, як центральний компонент гуморального імунітету, здатні пригнічувати протипухлинні імунні відповіді, опосередковані Th1-клітинами. Вони можуть взаємодіяти з Т-клітинами та сприяти регуляції імунних відповідей таким чином, що це призводить до підтримки пухлинного процесу [196]. Відомо, що хронічне запалення не лише безпосередньо стимулює пухлиногенез, але й здатне змінювати баланс між ефективними протипухлинними імунними реакціями та пропухлинними процесами, що визначає прогноз захворювання та ефективність лікування.

Отже, імунна дисрегуляція, спричинена хронічними запальними процесами, є основним фактором, що зв'язує АІЗ та рак. Це відкриває нові можливості для розробки терапевтичних стратегій, спрямованих на корекцію запалення і відновлення балансу між різними лініями імунного захисту.

Розвиток раку, зумовлений хронічним запаленням, може бути викликаний не лише запальними клітинами, але й численними медіаторами запалення, які разом створюють специфічне запальне мікрооточення, що сприяє канцерогенезу. Це мікрооточення включає в себе різні молекули та клітини, які не лише стимулюють клітинну проліферацію, але й можуть індукувати ангіогенез, метастазування та пригнічення протипухлинної імунної відповіді [196]. Хронічне запалення є одним із основних механізмів, що підвищує ризик розвитку ракових захворювань,

зокрема в органах, де запальні процеси є тривалими, а їх регуляція порушена. Тривала травма чи запалення, які тривають десятиліттями, можуть поступово призводити до прогресування пухлини, тому рак часто описується як «рана, що не загоюється» – метафора, яка підкреслює безперервний процес клітинного пошкодження і відновлення, що може призвести до злоякісної трансформації тканин [52].

Найбільш переконливі приклади канцерогенезу, пов'язаного з хронічним запаленням, спостерігаються в ШКТ, де ризик розвитку раку значно зростає на тлі хронічних запальних захворювань, таких як езофагіт, гастрит, коліт, панкреатит, гепатит та інші. Це свідчить про те, що довготривале запалення в ШКТ є значним фактором ризику для розвитку злоякісних новоутворень, оскільки тривале збереження запального мікрооточення веде до мутацій клітин та їх трансформації у злоякісні [153].

Зокрема, рак шлунка (РШ) є п'ятим за поширеністю видом раку у світі, і третьою причиною смертності від ракових захворювань [233, 264]. Це підкреслює серйозність проблеми та необхідність своєчасної діагностики і лікування. П'ятирічна виживаність пацієнтів з РШ становить 95–99%, якщо хворобу виявлено на резектабельній стадії, і якщо своєчасно проведено хірургічне втручання. Однак на пізніх стадіях, коли рак вже метастазує або поширюється в інші органи, виживаність зменшується до менше ніж 30% [239]. Це ще раз підтверджує важливість раннього виявлення та своєчасного лікування, оскільки на ранніх стадіях рак має значно кращий прогноз і піддається лікуванню. Відтак, зниження рівня смертності від РШ вимагає вдосконалення методів скринінгу, профілактики та раннього виявлення цього захворювання.

Тому важливо активно впроваджувати стратегії раннього виявлення, а також застосовувати комплексні підходи для лікування пацієнтів з хронічними запальними захворюваннями ШКТ, щоб знизити ризик розвитку раку та покращити прогноз лікування.

6.2 Імунологічні механізми підтримки гомеостазу СОШ

Епітеліальні клітини шлунка мають важливе значення у забезпеченні імунного захисту СО, оскільки вони здатні експресувати головний комплекс гістосумісності II типу (МНС-II) та активно брати участь у імунній відповіді, особливо під час запалення та пошкодження тканин. Вони виробляють широкий спектр цитокінів, включаючи ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-1 α , гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор, моноцитарний хемоатрактант білка-1 та трансформуючий фактор росту- β , які не лише сприяють регуляції запального процесу, але й залучають інші клітини імунної системи до місця запалення [147].

Ключовим компонентом імунної системи СОШ є лімфоїдна тканина, асоційована зі СО (MALT). Це тканина, що включає лімфоцити, плазматичні клітини та макрофаги, яка здійснює захист СО організму. Однак питання про наявність і структуру MALT у СОШ залишаються дискутабельними, зокрема через індивідуальні варіації в організмах пацієнтів і залежність від конкретних патогенних факторів. На ранніх етапах впливу патогенних агентів плазматичні клітини, які знаходяться у власній пластинці СОШ, починають виробляти та секретувати імуноглобулін А (ІГ-А). Цей секреторний ІГ-А має здатність поєднуватися з токсинами та іншими шкідливими агентами патогенних мікроорганізмів, що дозволяє ефективно елімінувати мікроорганізми через лізоцимну активність. Крім ІГ-А, на поверхні СОШ також можна виявити імуноглобуліни типів М (ІГ-М) та G (ІГ-Г), які відіграють важливу роль у боротьбі з інфекціями [147].

Не менш важливу роль у підтримці гомеостазу СОШ відіграє клітинний імунітет. Антиген-презентуючі клітини СОШ, які експресують Toll-споріднені рецептори (TLR), виявляють і презентують антигени дендритними клітинами (ДК). Це стимулює секрецію низки цитокінів, зокрема ІЛ-12, ІЛ-10 та ІЛ-23, що сприяють активації та диференціації CD4⁺ Т-клітин у різні підтипи хелперних Т-клітин. Ці підтипи

включають Th1 (які секретують ІФ- γ та ФНП- α), Th2 (які виробляють ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-13) і Th17 (які секретують ІЛ-17А), а також природні кілери (НК-клітини), що є важливими для ефективної імунної відповіді проти інфекцій. Крім того, було виявлено, що епітеліальні клітини шлунка можуть активувати не тільки CD4⁺ Т-клітини, але й CD8⁺ Т-клітини через експресію МНС-II, що ще більше підсилює локальну імунну відповідь [147].

Таким чином, епітеліальні клітини шлунка через свою здатність до експресії МНС-II та активного вироблення цитокінів, виконують не тільки бар'єрну функцію, але й активну роль у регулюванні імунної відповіді, підтримуючи гомеостаз СО та сприяючи боротьбі з патогенами, що потрапляють в організм.

6.3 Сучасне бачення патогенезу аутоімунного гастриту

Як це не парадоксально, дослідження АІГ почалися значно раніше, ніж з'явилися перші уявлення про саму хворобу. У 1849 р. Т. Аддісон, а потім у 1872 р. А. Бірмер описали так звану «ідіопатичну анемію», що призводила до швидкої загибелі пацієнтів, і ввели термін «перніціозна анемія» (від лат. *perniciosus* – смертельний, небезпечний), яка пізніше була названа «анемією Аддісона-Бірмера» [149]. Проте клінічний зв'язок між запальними захворюваннями шлунка та перніціозною анемією був виявлений лише на початку ХХ ст. У 1935 р. К. Фабер запропонував гіпотезу, що гастрит може бути причиною анацидності, яка часто зустрічається у пацієнтів з перніціозною анемією [35]. Однак тільки в 1973 р. було виділено окрему форму гастриту, що призводить до розвитку В12-дефіцитної анемії – гастрит типу А (аутоімунного). Це стало можливим завдяки виявленню аутоантитіл до аутоантигенів, зокрема антитіл до парієтальних клітин та Н⁺/К⁺-аденозинтрифосфатної АТФ-ази, що локалізуються в шлунку [149].

Як відомо, в нормальних умовах парієтальні клітини СОШ, розташовані у фундальних залозах, відіграють ключову роль у виробленні HCl, а також внутрішнього фактора Касла. Внутрішній фактор Касла необхідний для переведення неактивної форми вітаміну B12 в активну форму, що може всмоктуватися в кишечнику. Секреція HCl за допомогою пристінкової H⁺/K⁺-АТФ-ази створює кисле середовище, яке виступає важливим бар'єром проти патогенних бактерій, що потрапляють у шлунок. Крім того, кисле середовище підтримує перетравлення білків та вивільняє поживні речовини з органічних комплексів, що сприяє їх ефективному поглинанню [137, 241]. Це підкреслює важливість належної функції шлункової секреції для підтримки здоров'я організму, а також ілюструє зв'язок між порушеннями в роботі парієтальних клітин та розвитком серйозних метаболічних розладів, таких як B12-дефіцитна анемія.

Враховуючи сучасні досягнення у вивченні АІГ та перніціозної анемії, важливо зазначити, що ця патологія є не лише наслідком аутоімунних порушень, але й відображенням складного взаємозв'язку між імунною системою, шлунковою секрецією та метаболічними процесами. Тому для розуміння механізмів розвитку цієї хвороби необхідно враховувати як клітинні, так і молекулярні аспекти, а також можливі варіації в індивідуальному перебігу захворювання у різних груп пацієнтів.

У 1964 р. *Cook J.D. та співавт.* оцінили поглинання харчового негемового заліза в контрольній групі порівняно з пацієнтами, що страждали від АІГ, і виявили значно знижене його всмоктування (19,8% проти 35,0%) [137]. Такий результат можна пояснити порушенням функції шлунка, що є характерним для АІГ, і, зокрема, зниженням його здатності до ефективного всмоктування заліза. Дефіцит вітаміну B12 при АІГ спричиняється не лише втратою внутрішнього фактору Касла внаслідок руйнування парієтальних клітин СОШ, але й через значну втрату шлункової кислоти, яка необхідна для вивільнення цього вітаміну з їжі та його подальшого

всмоктування в кишечнику [83]. Це підкреслює важливість шлункової секреції для нормального засвоєння не тільки вітаміну B12, але й інших важливих поживних речовин, що є критичними для загального метаболічного балансу організму.

За даними досліджень *Coati I. та співавт.* [35], у західних країнах спостерігається тенденція до постійного зниження захворюваності на гастрит, асоційований з *H. pylori*, в поєднанні з паралельним зростанням епідеміологічного та клінічного впливу АІГ. Це може бути частково пояснено змінами в патогенезі гастритів, а також більш високою частотою виявлення АІЗ шлунка в умовах сучасної медичної діагностики.

АІГ є органоспецифічним АІЗ, що характеризується хронічним запаленням СОШ, яке врешті-решт спричиняє розвиток атрофічного гастриту. Це, у свою чергу, спричиняє порушення всмоктування важливих елементів, таких як залізо, кальцій та вітамін B12, що може призвести до розвитку різноманітних форм анемії [18]. При АІГ утворюються антитіла до парієтальних клітин шлунка, які націлені на H⁺/K⁺-АТФ-азу, що веде до їх руйнування під впливом аутореактивних Т-лімфоцитів. Це викликає запалення в тілі шлунка та прогресуючу атрофію фундальних залоз. Поступове зниження рівня соляної кислоти в шлунку призводить до хронічної гіпоацидності, а в кінцевому випадку – ахлоргідрії, що ускладнює травлення та всмоктування поживних речовин.

Хронічно підвищений рН у шлунку стимулює вивільнення гастрину, що сприяє розвитку гіпергастринемії. Це, у свою чергу, призводить до гіперплазії ентерохромафіноподібних клітин шлунка з високим ризиком розвитку нейроендокринних пухлин шлунка першого типу, частота яких може варіювати від 0,4% до 7,0% [24], а також збільшення ризику розвитку аденокарциноми шлунка, частота якої сягає до 1,8% на рік [36, 241, 286]. Ці аспекти підкреслюють серйозні онкологічні ускладнення, що можуть виникати внаслідок хронічного аутоімунного процесу, який часто

супроводжує АІГ, і вказують на необхідність раннього виявлення та постійного моніторингу пацієнтів з цим захворюванням.

Загалом, сучасні дослідження ще раз підтверджують, що АІГ є не лише гастроентерологічною проблемою, але й має значний вплив на загальний стан здоров'я пацієнтів, зокрема через його здатність впливати на функціонування багатьох метаболічних шляхів, що вимагає комплексного підходу до лікування та профілактики ускладнень.

Дослідження *Zhang Y. та співавт.* [288] показали, що у 19,5% пацієнтів, які звернулися до лікаря загальної практики, було виявлено антитіла до парієтальних клітин шлунка. Атрофічний гастрит, визначений за допомогою серологічного тестування (співвідношення пепсиногену I та пепсиногену I/II), був виявлений у 46,0% пацієнтів з наявністю антитіл до парієтальних клітин, тоді як у групі пацієнтів з негативним результатом цей показник становив лише 18,0%. Це свідчить про сильний зв'язок між наявністю антитіл до парієтальних клітин та розвитком атрофічного гастриту, що є важливим діагностичним маркером для раннього виявлення АІГ. Однак варто зауважити, що в низці інших досліджень оцінюють поширеність перніціозної анемії або хронічного атрофічного гастриту, проте вони не завжди відображають реальну поширеність АІГ. Перніціозна анемія є термінальною стадією захворювання, а хронічний атрофічний гастрит може виникати і внаслідок інших факторів, не обов'язково внаслідок АІГ [137].

Атрофія СОШ може розвиватися у двох основних формах, які часто співіснують. В одній з них зникаючі залозисті одиниці замінюються фіброзним розширенням власної пластинки, що призводить до зменшення залозистої маси без зміни природного залозистого фенотипу. В іншій формі нативні залози заміщуються метапластичними залозами, що є важливими предикторами розвитку неоплазії [35]. Це вказує на важливість чіткого розуміння механізмів атрофії СОШ для

діагностики та прогнозування можливих ускладнень у пацієнтів з АІГ, зокрема через ризик розвитку ракових захворювань шлунка.

Клітинно-опосередкований аутоімунний імунітет відіграє провідну роль у патогенезі АІГ, і велике значення у цьому процесі мають CD4⁺ CD25⁻ Th1 лімфоцити [18]. Ці лімфоцити, переважно виробляють ІФ-γ та ФНП-α, мають цитолітичну активність, що здійснюється через механізми, опосередковані перфорином і лігандом Fas/Fas. Ці молекули експресуються у специфічних умовах рестрикції генів, що зумовлюються системою головного комплексу гістосумісності (МНС). Інтерферон-γ відіграє важливу роль у індукції апоптозу парієтальних клітин шлунка, зокрема через підвищену експресію молекул Fas і МНС-II на поверхні парієтальних клітин, що робить їх чутливими до аутоімунної атаки [18].

Дослідження *De Block C.E. та співавт.* [42] показали, що введення нейтралізуючого антитіла до ІФ-γ запобігає розвитку гастриту, що дозволяє зробити висновок про важливість цього цитокіну в патогенезі АІГ. Це відкриття підкреслює можливість терапевтичного впливу на молекулярні механізми, які лежать в основі аутоімунних реакцій, і може мати значення для розробки нових підходів до лікування цього захворювання. Враховуючи роль ІФ-γ у розвитку запального процесу та апоптозу парієтальних клітин, майбутні дослідження можуть зосередитися на оцінці ефективності ІФ-γ-нейтралізуючих терапій у клінічній практиці, що може значно покращити прогноз для пацієнтів з АІГ.

Загалом, результати цих досліджень підтверджують важливість дослідження молекулярних та імунних механізмів АІГ для розробки нових діагностичних та терапевтичних стратегій, спрямованих на запобігання розвитку тяжких ускладнень, таких як атрофія шлункової СО, перніціозна анемія і шлункові неоплазії.

Як зазначалося, гуморальна ланка імунітету при АІГ представлена двома основними типами антитіл: антитілами до

парієтальних клітин СОШ та антитілами до внутрішнього фактора Касла. Антитіла до парієтальних клітин СОШ при АІГ виявляються з частотою 80–90%, особливо на ранніх стадіях захворювання. Вони здатні зв'язуватися як з α -, так і з β -субодиницями шлункової H^+/K^+ -АТФ-ази, що є важливим компонентом для забезпечення функції парієтальних клітин, зокрема в контексті секреції соляної кислоти та внутрішнього фактора Касла [18]. Виявлення цих антитіл на ранніх етапах захворювання є ключовим для діагностики, оскільки дозволяє виявити порушення в імунній системі ще до клінічних проявів АІГ. Однак на пізніх стадіях захворювання, коли атрофія шлункової СО прогресує і парієтальні клітини частково або повністю руйнуються, частота виявлення антитіл до парієтальних клітин знижується, оскільки зменшується кількість клітин, до яких ці антитіла можуть зв'язуватися. Це свідчить про прогресування захворювання та важливість раннього виявлення антитіл як діагностичного маркера [250].

Згідно з дослідженнями *Tozzoli R. та співавт.* [247], виявлення антитіл до парієтальних клітин СОШ на субклінічній стадії захворювання є важливим прогностичним фактором для розвитку АІГ, особливо у пацієнтів, які мають інші аутоімунні ендокринні захворювання. Це підкреслює важливість моніторингу пацієнтів з аутоімунною патологією, оскільки наявність цих антитіл може вказувати на ризик розвитку АІГ у таких осіб навіть до появи явних клінічних симптомів захворювання.

Що стосується внутрішнього фактора Касла, то його роль в організмі полягає в транспортуванні вітаміну B12 до термінального відділу клубової кишки, де він абсорбується після зв'язування зі специфічними рецепторами в мембранах клітин просвіту клубової кишки. Внутрішній фактор Касла секретується парієтальними клітинами шлунка і є необхідним для нормального всмоктування вітаміну B12. Антитіла до внутрішнього фактора Касла вважаються специфічними маркерами АІГ, оскільки їх наявність свідчить про аутоімунний процес, спрямований проти компонентів шлунка. Виявлення

цих антитіл як у сироватці крові, так і в шлунковому соку, має місце у 30–50% пацієнтів з АІГ [26]. Це дозволяє розглядати антитіла до внутрішнього фактора Касла як важливий діагностичний маркер для підтвердження аутоімунної природи гастриту та для виявлення пацієнтів, які перебувають на ранніх стадіях захворювання, коли клінічні симптоми ще не виражені.

Таким чином, виявлення антитіл до парієтальних клітин СОШ та антитіл до внутрішнього фактора Касла є важливими маркерами для ранньої діагностики АІГ і можуть допомогти в оцінці прогресування захворювання. Тому дослідження цих антитіл є невід'ємною частиною діагностичного процесу при АІГ і дозволяє своєчасно виявляти пацієнтів, які потребують подальшого моніторингу та лікування.

6.4 Роль інфекції *H. pylori* в імунологічних змінах у СОШ

H. pylori колонізує приблизно 50% населення світу, що робить цю інфекцію однією з найбільш поширених. Вона підвищує ризик розвитку не лише шлункових захворювань, таких як ВХ, але й позашлункових, включаючи АІГ та РШ [43]. Важливо, що інфекція *H. pylori* викликає специфічну імунну відповідь, домінуючу за участі Th1 Т-клітин. Ця відповідь веде до вироблення ІЛ-2 та інтерферону- γ (ІФ- γ), що, у свою чергу, запускає численні імунні механізми, спрямовані на боротьбу з інфекцією. Однак, одночасно, така імунна відповідь може призвести до розвитку аутоімунних реакцій, які посилюють запалення та ушкодження тканин [43].

Важливу роль у розвитку цих процесів відіграє взаємодія між *H. pylori* та В-лімфоцитами. Це призводить до неконтрольованого росту та проліферації переважно CD5+ В-клітин, які виробляють поліреактивні та аутореактивні антитіла класу ІІ-М та ІІ-G3. У результаті таких змін імунної відповіді антитіла не здатні елімінувати інфекцію, а навпаки, можуть сприяти розвитку аутоімунних реакцій, зокрема, до

молекул H^+/K^+ -АТФ-ази – ключового ферменту, що бере участь у секреції соляної кислоти парієтальними клітинами шлунка [80].

Окрім цього, інфекція *H. pylori* має здатність змінювати склад шлункової мікробіоти, що включає зміну кількісного співвідношення таких мікроорганізмів, як *Bacteroides*, *Proteus*, *Actinomyces*, *Clostridium* та інших [147, 275]. Такі зміни можуть впливати на загальний імунний фон шлунка та сприяти прогресуванню гастриту. В експериментальних дослідженнях, де досліджувалась зміна мікрофлори шлунка після інфікування *H. pylori*, було зафіксовано, що кількість *Proteus* зменшується, тоді як кількість *Streptococcus* має тенденцію до збільшення [144]. Це підкреслює важливість взаємодії між інфекцією *H. pylori* та шлунковою мікробіотою, оскільки ці зміни можуть впливати на імунну відповідь, індуковану *H. pylori*, і значною мірою сприяти розвитку хронічного гастриту та інших захворювань ШКТ.

Таким чином, *H. pylori* не лише викликає інфекцію, а й впливає на імунний ландшафт шлунка, змінюючи мікробіоту та провокуючи аутоімунні реакції. Вивчення цих механізмів є важливим для розуміння патогенезу АІГ та інших шлункових захворювань, а також для розробки більш ефективних терапевтичних стратегій.



Виразкова хвороба належить до найпоширеніших захворювань ШКТ у всьому світі. В Україні хворіють на ВХ близько 1 млн пацієнтів. Часті рецидиви та тривала непрацездатність хворих дозволяє віднести ВХ до найбільш соціально-значущих захворювань [72, 174, 278]. Попри значні успіхи останніх 30 років, які знайшли своє відображення у положеннях шести Маастрихтських консенсусів по лікуванню ВХ, на сьогодні частота ускладнених форм ВХ залишається досить високою.

У проведеному дослідженні було встановлено, що профілактичне п'ятиденне введення КЕП приводило до значного ослаблення пошкоджуючої дії СПС на СОШ, на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,05$) зниження ВІ у 7,4 рази відносно показників щурів контрольної групи. За виразністю ПВА КЕП у разі профілактичного режиму застосування статистично вірогідно ($p < 0,05$) перевищував аналогічний ефект езомепразолу.

На тлі лікувального режиму застосування КЕП ерозивно-виразкові ураження СОШ відмічено у 85,7% щурів, а ступінь ушкодження становив $3,3 \pm 0,29$ (95% ДІ: 1,5–2,8) бали, відповідно ВІ дорівнював 2,8, що відповідало ПВА на рівні 22,2%. В той же час на тлі застосування ІПП езомепразолу в аналогічному до КЕП режимі ПВА статистично вірогідно ($p < 0,05$) була вищою у 4,1 разу та становила 91,6% (ВІ становив 0,3).

Лікувально-профілактичне застосування КЕП супроводжувалось статистично вірогідною ($p < 0,05$) зіставлюваною з езомепразолом противиразковою активністю на моделі спиртово-преднізолонового ураження шлунка, яка становила 92,3% і 97,4% відповідно. В порівнянні з ІПП езомепразолом кріоекстракт плаценти у 2-3 рази ефективніше запобігав гіперемії та набряку СОШ, які відмічались, відповідно, у 28,6% та 14,3% щурів після КЕП і у 57,1% і 42,9% щурів після ІПП.

Відомо, що кортикостероїди інгібують біосинтез ПГ, що призводить до підсилення впливу агресивних факторів шлункового соку. Запас ПГ в організмі відсутній, їхній життєвий цикл короткий, вони швидко утворюються у відповідь на вплив біологічних стимуляторів, проявляють свою дію в надзвичайно малих кількостях і швидко інактивуються, потрапляючи у кров. Можливо висока противиразкова активність КЕП за профілактичного та лікувально-профілактичного режиму зумовлена місцевою секрецією простогландинів і відновленням балансу між факторами агресії та факторами захисту у СОШ.

Особливе місце серед причин розвитку ВХ на сьогодні все частіше відіграють стрес та емоційне перенапруження, особливо серед осіб працездатного віку. Причиною формування стресових виразок, крім психоемоційних переживань, можуть бути великі оперативні втручання, термічні або механічні травми, велика крововтрата, прогресуючий синдром ендогенної інтоксикації тощо. Серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії та реанімації частота стресових виразок становить 5,0%, а в 30,0–50,0% випадків стресові виразки ускладнюються кровотечею та перфорацією [143, 199, 206].

Відомо, що ульцерогенна дія стресу реалізується двома шляхами, гормональним та невrogenним – так звана кортико-вісцеральна теорія патогенезу ВХ. Перший призводить до посилення шлункової секреції й циркуляторної ішемії СОШ

внаслідок підвищення рівня стероїдних гормонів та порушення їхнього співвідношення з адренокортикотропним гормоном, другий реалізується за допомогою гіперактивації гіпоталамуса та ядер *n. vagus* [79, 267, 279]. Ульцерогенна дія стресу включає: дія стресового чинника → виразкування СОШ → осередкова ішемія СОШ → порушення резистентності до кислотно-пептичного фактора шлункового соку [79, 267, 279].

У наших дослідженнях встановлено, що 5-годинна експозиція ВІС призводить до ерозивно-виразкових ушкоджень СОШ у 100,0% щурів, які на біохімічному рівні зумовлюються гіперактивацією системи NOS, опосередкованою цитотоксичною дією NO, на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,001$) зростання в 2 рази активності сумарної NOS.

Профілактичне п'ятиденне введення КЕП призводило до модуляції активності системи NOS у СОШ, яке при макроскопічному дослідженні проявлялось статистично вірогідним ($p < 0,05$) зниженням ВІ відносно показників щурів контрольної групи у 9,8 разу. Так, активність NOS статистично вірогідно ($p < 0,001$) знижувалась на 35,8%, а активність iNOS статистично вірогідно ($p < 0,001$) знижувалась на 58,4% відносно показників тварин контрольної групи. Відомо, що утворення пероксинітриту – основний шлях метаболізму NO. Пероксинітрит має властивості окиснювача та нітруючого агента, і може взаємодіяти з багатьма біомолекулами, зокрема з амінокислотами, білками та ліпідами. У метаболізмі NO пероксинітрит виконує важливу роль, оскільки його утворення є одним з основних шляхів деградації NO в організмі. Крім того, пероксинітрит може впливати на функціонування клітин та тканин, зокрема знижуючи активність ферментів та руйнуючи клітинні мембрани [8, 227]. За ступенем модуляції активності як сумарної NOS, так і її окремих ізоформ дослідження показало, що превентивне п'ятиденне введення езомепразолу поступається за ефективністю КЕП.

До патобіохімічних змін у СОШ при стрес-індукованому ульцерогенезі належать активація ПОЛ та дисбаланс енергетичного обміну, на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,001$) зниження АПІ на 77,5% та зниження енергетичного заряду на 28,9% відносно показників інтактних тварин.

Профілактичне п'ятиденне введення КЕП приводить до відновлення балансу в системі аденілових нуклеотидів та відповідно до статистично вірогідного ($p < 0,001$) зростання енергетичного заряду на 35,1% відносно показників тварин контрольної групи.

Пригнічення стрес-індукованої гіперактивації ПОЛ у СОШ виступає одним із механізмів його противиразкової активності. Встановлено, що введення КЕП привело до статистично вірогідного ($p < 0,001$) зростання АПІ у 3,1 разу відносно показників контрольної групи, які становили $26,6 \pm 0,96$ та $8,6 \pm 0,43$ відповідно.

На тлі стрес-індукованого ульцерогенезу відмічається порушення білкового та ліпідного обмінів у СОШ щурів, яке проявлялось статистично вірогідним ($p < 0,001$) збільшенням вмісту ОМБ на 21,8% та зниженням вмісту ФЛ у пулі загальних ліпідів ($p < 0,001$) з $30,5 \pm 0,9\%$ до $11,6 \pm 0,5\%$.

Профілактичне п'ятиденне введення КЕП до ВІС приводить до нормалізації всіх досліджуваних показників – рівень загального білка зріс ($p < 0,01$) на 29,0%, вміст ОМБ зменшився ($p < 0,01$) на 20,6%, вміст ФЛ у пулі загальних ліпідів зріс ($p < 0,001$) у 2,3 разу.

Отримані дані вказують на здатність КЕП нівелювати стрес-індуковану активацію процесів ПОЛ у СОШ за профілактичного режиму застосування. Модуляція ліпопероксидації та енергетичного обміну в СОШ є одним із механізмів активності кріоекстракту плаценти в загоєнні стрес-індукованого ерозивно-виразкового ушкодження.

Серотонінова модель виразки шлунка відома як ішемічна модель, яка виникає за рахунок вазоконстрикторних

властивостей серотоніну, що задіяний в механізми скорочення гладеньких м'язів, і є медіатором нервових процесів у ЦНС. У відповідь на вазоконстрикторний ефект серотоніну відбувається генерація оксиду азоту, що проявляється у статистично значимому збільшенні активності NO-синтази на 85%.

За величиною ПВА на моделі серотонін-індукованої виразки шлунка у щурів КЕП перевищувала за ефективністю референс-препарат езомепразол. На це вказував у 1,6 разу нижчий виразковий індекс на тлі введення КЕП, який становив 0,3 порівняно зі значенням аналогічного показника у щурів, яким вводили езомепразол (0,5).

На тлі введення КЕП, на відміну від введення езомепразолу, відмічали відсутність порушення складчастості та набряку СОШ, що може бути пов'язано зі зменшенням запальної інфільтрації СОШ за рахунок протизапальної дії досліджуваного кріоекстракту.

Відновлення виразкового дефекту є ключовим моментом реабілітації хворих на ВХ, який забезпечує високу якість життя пацієнта та сприяє підвищенню можливостей соціально-трудової реабілітації. Аналіз і прогнозування регенеративних процесів виразкового дефекту ґрунтуються в першу чергу на макроскопічній оцінці дефекту.

Дослідження ПВА КЕП на моделі ульцерогенезу, індукованого введенням оцтової кислоти показало, що введення вказаного ульцерогену призвело до ураження шлунка у 100,0% щурів, а середній бал за шкалою Яковлевої Л.В. становив $4,3 \pm 0,29$. У разі лікувального введення КЕП ПВА була на рівні 30,2%, що можливо зумовлене стимуляцією репаративних процесів у стінці шлунка за рахунок відновлення мікроархітекτονіки органа та кровопостачання на мікроциркуляторному рівні. В підтвердження цієї тези встановлено, що ерозії та геморагії СОШ відмічені лише у 42,9% тварин, яким вводили КЕП, в той час як у нелікованих тварин ці зміни спостерігались у 100,0% щурів.

У клінічній практиці найпоширенішими є стовбурова ваготомія з пілоропластикою, стовбурова ваготомія з антрумектомією та селективна проксимальна ваготомія. Існує ціла низка варіантів денервації, залежно від способу її виконання – кріоденервація, трансгастральна, транsezофагеальна медикаментозна, денервація електромагнітним полем, лазерна та ін. Особливу увагу заслуговує методика СКШ, техніку якої розроблено та впроваджено фахівцями Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (проф. Є.Д. Хворостов, проф. Б.П. Сандомирський, проф. Сушков С.В. та ін.) у співдружності з клінічними науково-дослідними установами України та світу. Конкурентною перевагою СКШ порівняно з іншими методиками денервації є збереження регенеративного потенціалу для часткового відновлення еферентної функції *n. vagus*, що є необхідним для підтримки трофічного забезпечення СОШ.

Результати дослідження шлункової секреції показали, що виконання СКШ на 30-й день експерименту призводить до стійкого зниження загальної кислотності на 33,7% відносно показників інтактних щурів, що є дещо нижчим за показники тварин, яким вводили езомепразол, проте вказані зміни з боку агресивного середовища шлунка здатні забезпечити рубцювання виразкових дефектів та перевести ВХ у стадію ремісії. Застосування езомепразолу призвело до зниження рівня загальної кислотності на 46,8% відносно показників інтактних тварин, проте така виразна зміна кислотності в перспективі може слугувати підґрунтям розвитку синдрому надлишкового бактеріального росту та інших відомих побічних ефектів ІПП [78].

Головною особливістю СКШ із запропонованими параметрами (експозиція 30 с з температурою робочої поверхні аплікатора -120°C) є явище кріоневролізу, яке на відміну від класичної хірургічної денервації, має тенденцію до регенерації нервової тканини [113, 209, 248]. Підґрунтям часткового відновлення пошкоджених аксонів слугує особливий вид

невролізу, який викликається зазначеними температурно-експозиційними характеристиками – валлерівська дегенерація. Субпериневральне пошкодження великих мієлінізованих аксонів, викликане кріовпливом, підлягає транзиторному заміщенню шванівськими клітинами, а в подальшому регенерації аксонів [209].

Застосування КЕП вірогідно сприяло частковій регенерації *n. vagus*, на що вказувало зростання рівня загальної кислотності до $104,1 \pm 4,7$ ум. од., що в той же час було на достатньому рівні нижчим за показники інтактних тварин ($137,3 \pm 1,7$ ум. од.). Варто зазначити й те, що у тварин, яким вводили КЕП, після СКШ відмічалась нормалізація співвідношення вільної та зв'язаної кислотності, що сприяє балансу між факторами агресії та факторами захисту у СОШ.

Таким чином, використовуючі моделі, які направлені на дослідження впливу КЕП на різноманітні ланки ульцерогенезу при ВХ встановлено, що застосування кріоекстракту за профілактичного та лікувально-профілактичного режиму, стабілізує прооксидантно-антиоксидантну систему. КЕП приводить до модуляції енергетичного обміну та відновленню білкового та ліпідного обмінів у СОШ щурів, а також до нормалізації співвідношення вільної та зв'язаної кислотності, що підтримує баланс між факторами агресії та факторами захисту у СОШ, не порушуючи при цьому фізіології процесу травлення. У порівнянні з референс-препаратами на деяких моделях ульцерогенезу, кріоекстракт плаценти показав більш виразніші показники відновлювання патологічнозміненої СОШ.

Узагальнення 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 [128, 129, 130];

- 2) характеристика ПВА КЕП на моделі стресової виразки шлунка [132, 133];
- 3) вивчення ПВА КЕП на моделі серотонін-індукованої виразки шлунка [89];
- 4) дослідження гастропротекторної дії КЕП на моделі хронічної оцтовокислої виразки шлунка [89];
- 5) макроскопічна оцінка впливу КЕП на стан СОШ на моделі індометацин-індукованого ульцерогенезу [94];
- 6) характеристика впливу КЕП на стан СОШ на моделі диклофенак натрій-індукованої виразки шлунка [85, 86, 93, 95, 97];
- 7) дослідження впливу КЕП на стан СОШ на моделі мелоксикам-індукованого ураження СОШ [87, 102];
- 8) вивчення впливу КЕП на стан СОШ на моделі ібупрофен-індукованого ульцерогенезу [98];
- 9) макроскопічна характеристика впливу КЕП на стан СОШ на моделі ульцерогенезу, індукованого ацетилсаліциловою кислотою [96].

У серії досліджень [85, 86, 87, 95, 96, 97, 98, 93, 102] проведене дослідження здатності КЕП нівелювати ульцерогенну дію НПЗЗ. Так, у роботі [96, 98] переконливо продемонстровано, що на тлі профілактичного введення ПВА КЕП становила 69,1% при гострій індометацин-індукованій гастропатії ($VI = 3,5$ та $1,08$ відповідно у щурів контрольної групи та у щурів, яким вводили КЕП).

За даними [85, 86, 93, 95, 97] 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 разу нижче за показники 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 [87, 102].

Застосування КЕП у лікувально-профілактичному режимі супроводжувалось зіставлюваною ПВА на моделях субхронічних ібупрофен-індукованій та ацетилсаліцилової гастропатій та становила 72,8% та 70,6% відповідно [96, 98].

Таким чином, експериментальні дослідження ПВА КЕП на моделях виразкових уражень ШКТ продемонстрували його значний гастропротекторний ефект. У різних моделях, зокрема спиртово-преднізолонової, стресової, серотонін-індукованої, а також виразки, індукованої НПЗЗ (індометацином, диклофенаком, мелоксикамом, ібупрофеном та ацетилсаліциловою кислотою), препарат виявив здатність знижувати макроскопічні ушкодження СОШ, нормалізуючи її стан. Результати свідчать про високу ефективність ПВА КЕП у запобіганні та лікуванні виразкових уражень ШКТ, що відкриває перспективи для його клінічного застосування в гастроентерології.



СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Abumaree MH, Abomaray FM, Alshabibi MA, AlAskar AS, Kalionis B. Immunomodulatory properties of human placental mesenchymal stem/stromal cells. *Placenta*. 2017;59:87–95.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.04.003>
2. Abumaree MH, Al Jumah MA, Kalionis B, Jawdat D, Al Khaldi A, Abomaray FM, Fatani AS, Chamley LW, et al. Human placental mesenchymal stem cells (pMSCs) play a role as immune suppressive cells by shifting macrophage differentiation from inflammatory M1 to anti-inflammatory M2 macrophages. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2013;9(5):620–41.
DOI: <http://doi.org/10.1007/s12015-013-9455-2>
3. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*. 1984;105:121–6. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(84)05016-3)
4. Alexander F. Fundamental concepts of psychosomatic research: psychogenesis, conversion, specificity. *Psychosomatic Medicine*. 1943;5:205–10.
5. Almaghrabi S, Geraghty D, Ahuja K, Adams M. Inhibition of platelet aggregation by vanilloid-like agents is not mediated by transient receptor potential vanilloid-1

- channels or cannabinoid receptors. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. **2016**;43(6):606–11. DOI: <http://doi.org/10.1111/1440-1681.12569>
6. Antonenko AV. Features of the occurrence and prediction and increasing the effectiveness of treatment of gastropathies caused by taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis. PhD Dissertation. **2016**;188 p.
 7. Asakawa T, Matsushita S. coloring condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids*. **1980**;15(3):137–40.
 8. Ascenzi P, di Masi A, Sciorati C, Clementi E. Peroxynitrite-an ugly biofactor? *Biofactors*. **2010**;36(4):264–73. DOI: <https://doi.org/10.1002/biof.103>
 9. Askarov MB, Shumakov VI, Onishchenko NA. Multipotent mesenchymal stromal cells of autologous bone marrow accelerate the regeneration of long-term non-healing gastric ulcers. *Bulletin of Surgery*. **2009**;168 (2):22–6.
 10. Askarov MB, Tsylin AB, Trubitsyna IE, Ivanov IM, Onishchenko NA. Reparative processes in long-term non-healing gastric ulcers in rats using bioregulatory peptides from the spleen tissue. *Bulletin of Transplantology and Artificial Organs*. **2008**;3:34–8.
 11. Atkinson DE. Citrate and citrate cycle in regulation of energy metabolism. The metabolic roles of citrate. London and New York, **1968**:23–40.
 12. Aumpan N, Mahachai V, Vilaichone RK. Management of *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Gastroenterology*. **2022**;7(1):3–15. DOI: <https://doi.org/10.1002/jgh3.12843>

13. Avramenko OO, Gozhenko OI, Goydyk VS. Peptic ulcer disease (essays on clinical pathophysiology). Monograph. Odessa. **2008**;304 p.
14. Bergmann G. Ulcus duodeni und vegetatives nerve system. *Berliner Klinische Wochenschrift*. **1913**;50:2374.
15. Berthoud HR, Patterson LM, Willing AE, Mueller K, Neuhuber WL. Capsaicin-resistant vagal afferent fibers in the rat gastrointestinal tract: anatomical identification and functional integrity. *Brain Research*. **1997**;746:195–206.
16. Beutler ED, Duron Q, Kelly BM. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalatic and glutaminic pyruvic transaminases. *Journal Laboratories Clinical Medicine*. **1963**;61(5):882.
17. Bielsa-Fernandez MV, Tamayo-de la Cuesta JL, Lizarraga-Lopez J. et al. The Mexican consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of NSAID-induced gastropathy and enteropathy. *Revista de Gastroenterología de Mexico*. **2020**;85(2):190–206.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rgmxen.2019.11.001>
18. Bizzaro N, Antico A, Villalta D. Autoimmunity and Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. **2018**;19(2):377 p.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19020377>
19. Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *Journal of Gastroenterology*. **2009**;44:23–9.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2266-6>
20. Blackler RW, Gemici B, Manko A, Wallace JL. NSAID-gastroenteropathy: new aspects of pathogenesis and prevention. *Current Opinion in Pharmacology*. **2014**;19:11–6.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2014.05.008>

21. Bligh EG, Dyer WI. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Canadian Journal of Biochemistry and Physiology*. **1959**;37(8):911–7.
22. Bodnar YA, Romanyuk AM. Pathomorphology. Ternopil: Ukrmedkniha, **2009**;495 p.
23. Calder PC. Eicosanoids. *Essays in Biochemistry*. **2020**;64(3):423–41.
DOI: <https://doi.org/10.1042/EBC20190083>
24. Carabotti M, Annibale B, Lahner E. Common pitfalls in the management of patients with micronutrient deficiency: keep in mind the stomach. *Nutrients*. **2021**;13(1):208. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13010208>
25. Carabotti M, Lahner E, Esposito G, Sacchi MC, Severi C, Annibale B. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. **2017**;96(1):e5784.
DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005784>
26. Carmel R. Reassessment of the relative prevalences of antibodies to gastric parietal cells and intrinsic factor in patients with pernicious anemia: influence of patient age and race. *Clinical & Experimental Immunology*. **1992**;89(1):74–7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1992.tb06880.x>
27. Chandanwale A, Langade D, Mohod V, Sinha S, Ramteke A, Bakhshi GD, Motwani M. Comparative evaluation of human placental extract for its healing potential in surgical wounds after orthopaedic surgery: an open, randomised, comparative study. *Journal of Indian Medical Association*. **2008**;106(6):405–8.
28. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L. Inflammatory responses and inflammation-

- associated diseases in organs. *Oncotarget*. **2017**;9(6):7204–18. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>
29. Chen PY, Wu MS, Chen CY, Bair MJ, Chou CK, Lin JT, et al. Taiwan gastrointestinal disease and *Helicobacter* consortium systematic review with meta-analysis: the efficacy of levofloxacin triple therapy as the first- or second-line treatments of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. **2016**;44:427–37. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.13712>
 30. Chen SJ, Liu YL, Sytwu HK. Immunologic regulation in pregnancy: from mechanism to therapeutic strategy for immunomodulation. *Clinical and Developmental Immunology*. **2012**;2012:258391. DOI: <http://doi.org/10.1155/2012/258391>
 31. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *The American Journal of Gastroenterology*. **2017**;112:212–39. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.563>
 32. Chey WD, Wong BC. Practice parameters committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *The American Journal of Gastroenterology*. **2007**;102(8):1808–25. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01393.x>
 33. Chuan-Guo G, Wai KL. Potential strategies in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drugs-associated adverse effects in the lower gastrointestinal tract. *Gut and Liver*. **2020**;14(2):179–89. DOI: <https://doi.org/10.5009/gnl19201>
 34. Chyzh M, Belozorov I, Aschabov D, Komyschanchenko D, Globa V, Marchenko L, et al. Cryosurgical method for

- nervus vagus ablation in experimental studies. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. **2020**;30(1):90–8.
DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo30.01.090>
35. Coati I, Fassan M, Farinati F, et al. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World Journal of Gastroenterology*. **2015**;21(42):12179–89.
DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i42.12179>
 36. Conti L, Annibale B, Lahner E. Autoimmune gastritis and gastric microbiota. *Microorganisms*. **2020**;8(11):1827.
DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111827>
 37. Cozanitis DA. Heinrich Irenaeus Quincke (1842–1922): the Nobel Prize but for the problem of age. *La Presse Medicale*. **2013**;42:464–70.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.08.004>
 38. Dadfar A, Edna TH. Epidemiology of perforating peptic ulcer: A population-based retrospective study over 40 years. *World journal of gastroenterology*. **2020**;26(35):5302–13. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i35.5302>
 39. Danylyak O, Marinets SA, Zayachkivska O. The evolution of stress conception: from Hans Selye to modern achievements. *Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*. **2016**;280:27–40.
DOI: <https://doi.org/10.25040/ntsh2016.01.027>
 40. Datta De 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**;21:2883–95.
DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i10.2883>
 41. Davenport HW. A history of gastric secretion and digestion: experimental studies to 1975. Springer; New York: 1992:432 p.

42. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **2008**;93(2):363–71. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2134>
43. De Re V, Repetto O, Zanussi S, Casarotto M, Caggiari L, Canzonieri V, Cannizzaro R. Protein signature characterizing *Helicobacter pylori* strains of patients with autoimmune atrophic gastritis, duodenal ulcer, and gastric cancer. *Infectious Agents and Cancer*. **2017**;12:22. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13027-017-0133-x>
44. DeNardo DG, Coussens LM. Inflammation and breast cancer. Balancing immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. *Breast Cancer Research*. **2007**;9(4):212 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/bcr1746>
45. Dillon CT, Hambley TW, Kennedy BJ, et al. Gastrointestinal toxicity, anti-inflammatory activity, and superoxide dismutase activity of copper and zinc complexes of the anti-inflammatory drug indomethacin. *Chemical Research in Toxicology*. **2003**;16:28–37. DOI: <https://doi.org/10.1021/tx020078o>
46. Domotor A. *Capsaicin-sensitive afferentation and human gastrointestinal tract*. PhD Dissertation. **2014**;66 p.
47. Domper Arnal MJ, Hijos-Mallada G, Lanas A. Gastrointestinal and cardiovascular adverse events associated with NSAIDs. *Expert Opinion on Drug Safety*. **2022**;21(3):373–84. DOI: <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1965988>
48. Dong SX, Chang CC, Rowe KJ. A collection of the etiological theories, characteristics, and observations/phenomena of peptic ulcers in existing data.

- Data in Brief.* **2018**;19:1058–67.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dib.2018.05.022>
49. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Gut.* **2016**;65:870–8.
DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311019>
 50. Dubinina EE, Burmistrov SO, Khodov DA. Porotov IG. Oxidative modification of human blood serum proteins, methods for its determination. *Issues of Medical Chemistry.* **1995**;41(1):24–6.
 51. Dunlap JJ, Patterson S. Peptic ulcer disease. *Gastroenterology Nursing.* **2019**;42(5):451–4.
DOI: <https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000478>
 52. Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *New England Journal of Medicine.* **1986**;315(26):1650–9.
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198612253152606>
 53. Dorr JA, Majolo F, Bortoluzzi L, de Vargas EZ, Silva J, Pasini M, et al. Antiulcerogenic potential of the ethanolic extract of *ceiba speciosa* (A. St.-Hil.) *ravenna* evaluated by *in vitro* and *in vivo* studies. *International Journal of Molecular Sciences.* **2022**;23(24):15634.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232415634>
 54. Endo H, Sakai E, Kato T, et al. Small bowel injury in low-dose aspirin users. *Journal of Gastroenterology.* **2015**;50:378–86. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00535-014-1028-x>
 55. Esh CJ, Christmas BCR, Mauger AR, Taylor L. Pharmacological hypotheses: Is acetaminophen selective in its cyclooxygenase inhibition? *Pharmacology Research & Perspectives.* **2021**;9(4):e00835.
DOI: <https://doi.org/10.1002/prp2.835>

56. Fallone CA, Chiba N, Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology*. **2016**;151:51–69.
DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.04.006>

57. Fatovic-Ferencic S, Banic M. No acid, no ulcer: Dragutin (Carl) Schwarz (1868–1917), the man ahead of his time. *Journal of Digestive Diseases*. **2011**;29(5):507–10.
DOI: <https://doi.org/10.1159/000334384>

58. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, et al. Second Asia-pacific consensus guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. **2009**;24(10):1587–600.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05982.x>

59. Fomenko IS. Influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on indicators of NO and H₂S systems in the mucous membrane of the colon. *Bulletin of the Taras Shevchenko National University of Kyiv*. **2015**;18(1):45–7.

60. Frias B, Merighi A. Capsaicin, nociception, and pain. *Molecules*. **2016**;21(6):797 p.
DOI: <http://doi.org/10.3390/molecules21060797>

61. Fukushima K, Aoi Y, Kato S, Takeuchi K. Gastro-protective action of lafutidine mediated by capsaicin-sensitive afferent neurons without interaction with TRPV1 and involvement of endogenous prostaglandins. *World Journal of Gastroenterology*. **2006**;12(19):3031–7.

62. Ganong VF. Human Physiology: Textbook. Translated from English. Scientific ed. translation by M. Gzhehotsky, V. Shevchuk, O. Zayachkivska. Lviv: BaK. **2002**;784 p.

63. Garg A, Shoeb A, Moodahadu LS, Sharma A, Gandhi A, Akku S. Amtolmetin: a reappraisal of NSAID with

gastroprotection. *Hindawi Publishing Corporation, Arthritis*. **2016**;2016:7103705.

DOI: <http://doi.org/10.1155/2016/7103705>

64. Gemici B, Elsheikh W, Feitosa KB, Costa SK, Muscara MN, Wallace JL. H₂S-releasing drugs: anti-inflammatory, cytoprotective and chemopreventative potential. *Nitric Oxide*. **2015**;46:25–31.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2014.11.010>
65. Geppetti P, Trevisani M. Activation and sensitization of the vanilloid receptor: role in gastrointestinal inflammation and function. *British Journal of Pharmacology*. **2004**;141:1313–20.
DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705768>
66. Geppetti P., Holzer P. *Neurogenic Inflammation*. CRC Press Inc., U.S., London. **1996**;338 p.
67. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. **2012**;35:209–21.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04937.x>
68. Goltsev A, Lutsenko O, Yampolska K, Gaevska Y, Bondarovich M, Ostankova L, Sokil L, Stepaniuk L, et al. Correction of cytokine profile in autoimmune diseases with embryofetoplacental complex cryopreserved products. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. **2022**;32(2):121–33.
DOI: <http://doi.org/10.15407/cryo32.02.121>
69. Goltsev AN, Yurchenko TN, Blazhko EV, et al. *Placenta: cryopreservation, clinical use*. Kharkiv. **2013**;268 p.
70. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational *Helicobacter pylori* therapy: Evidence-based medicine rather than medicine-based evidence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.

2014;12:177–86.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.05.028>

71. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(18):5191–204.
DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5191>
72. Greenwood-Van Meerveld B, Johnson AC, Grundy D. Gastrointestinal physiology and function. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2017;239:1–16.
DOI: https://doi.org/10.1007/164_2016_118
73. Grishchenko VI, Morozova TF, Vorotilin OM, Moiseev VO, Goltsynv AM, Grishchenko OV, Prokopyuk OS, Oipina OV, Khodkl OT. Preparation and storage of cryopreserved placenta suspension for clinical use. Methodological recommendations. Kharkiv, 1997;19 p.
74. Gula NM, Kosyakova GV, Berdyshev AG. Effect of N-stearoylethanolamine on the NO synthase pathway of nitric oxide generation in the aorta and heart of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Ukrainian Journal of Biochemistry*. 2007;79(5):153–8.
75. Gulevsky AK, Abakumova EU, Moiseeva NN, Dolgikh OL. Influence of cord blood fraction (up to 5 kDa) of cattle on biochemical parameters of blood in experimental subchronic gastric ulcer in rats. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2008;80(2):120–7.
76. Gulida MO, Miroshnichenko EB, Birch NI, Hot EB. The use of placenta extract in the complex treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Experimental and Clinical Medicine*. 2014;1(62):168–71.
77. Gwam C, Ohanele C, Hamby J, Chughtai N, Mufti Z, Ma X. Human placental extract: a potential therapeutic in

- treating osteoarthritis. *Annals of Translational Medicine*. **2023**;11(9):322 p.
DOI: <http://doi.org/10.21037/atm.2019.10.20>
78. Haastrup PF, Thompson W, Sondergaard J, Jarbol DE. Side effects of long-term proton pump inhibitor use: a review. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. **2018**;123(2):114–21.
DOI: <https://doi.org/10.1111/bcpt.13023>
 79. Harhay MO, Young PJ, Shankar-Hari M. Could stress ulcer prophylaxis increase mortality in high-acuity patients? *Intensive Care Medicine*. **2020**;46(4):793–5.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05959-x>
 80. Hasni S, Ippolito A, Illei GG. *Helicobacter pylori* and autoimmune diseases. *Oral Diseases*. **2011**;17(7):621–7.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01796.x>
 81. Hegazi MO, Owayed SF, Mourou M, Joneja M, Mashankar A. Lymphocytic enterocolitis in systemic lupus erythematosus. *Saudi Journal of Gastroenterology*. **2009**;15(4):274–6. DOI: <https://doi.org/10.4103/1319-3767.56100>
 82. Helyes Z, Szabo A, Nemeth J, Jakab B, Pinter E, Banvolgyi A, Kereskai L, Keri G, Szolcsanyi J. Antiinflammatory and analgesic effects of somatostatin released from capsaicin-sensitive sensory nerve terminals in a Freund's adjuvant-induced chronic arthritis model in the rat. *Arthritis & Rheumatology*. **2004**;50(5):1677–85.
DOI: <http://doi.org/10.1002/art.20184>
 83. Hershko C, Patz J, Ronson A. The anemia of achylia gastrica revisited. *Blood Cells, Molecules & Diseases*. **2007**;39(2):178–83.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2007.03.006>

84. Hijos-Mallada G, Sostres C, Gomollón F. NSAIDs, gastrointestinal toxicity and inflammatory bowel disease. *Gastroenterologia y Hepatologia*. **2022**;45(3):215–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.06.003>
85. Hladkykh FV, Chyzh MO. Antiulcerogenic effect of placenta cryoextract and the effect of low temperatures on damage to the digestive tract by diclofenac sodium. *East Ukrainian Medical Journal*. **2021**;9(3):284–94. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(3\):284-294](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(3):284-294)
86. Hladkykh FV, Chyzh MO. Characterization of the mechanisms of anti-inflammatory action of cryopreserved placenta extract and diclofenac sodium during their intradermal administration. *Modern medical technologies*. **2021**;3(50):41–7. DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(50\).2021.8](https://doi.org/10.34287/MMT.3(50).2021.8)
87. Hladkykh FV, Chyzh MO. Modulation of meloxicam-induced changes in secretory and motor activity of the stomach by using placenta cryoextract. *Proceedings of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences*. **2021**;64(1):84–94. DOI: <https://doi.org/10.25040/ntsh2021.01.08>
88. Hladkykh FV, Chyzh MO. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a modern understanding of the mechanisms of damage to the digestive tract, the shortcomings of pathogenetic drugs and prospects for biological therapy of NSAID-induced esophagogastroenterocolonopathy. *Gastroenterology*. **2020**;4:253–66. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714>
89. Hladkykh FV, Koshurba IV, Chyzh MO. Characteristics of antiulcerogenic activity of placenta cryoextract in acute and chronic gastric lesions. *Modern medical technologies*. **2023**;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)

90. Hladkykh FV, Stepaniuk NH. The study of the gastric secretion in rats with adjuvant arthritis against the application of ibuprofen and its combination with vinboron. *Pharmacology and Drug Toxicology*. **2016**;3(49):34-40.

91. Hladkykh FV, Stepanyuk NH. New approaches to reduce ulcerogenity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: achievements, unsolved issues and ways to optimize. *Zaporozhye Medical Journal*. **2014**;2(83):82-6. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.2.25437>

92. Hladkykh FV, Stepanyuk NH. Vinboron: The first Ukrainian gastroprotector – the vanilloid receptor agonist (TRPV1). *Pharmacology and Drug Toxicology*. **2016**;4-5(50):20-9. <http://pharmtox-j.org.ua/node/656>

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

94. Hladkykh FV. Antiulcer activity of placenta cryoextract in experimental indomethacin-induced ulcerogenesis. *Acta Medica Leopoliensia*. **2021**;27(3-4):67-82. DOI: <http://doi.org/10.25040/aml2021.3-4.067>

95. Hladkykh FV. Evaluation of the therapeutic effect of placenta cryoextract and diclofenac sodium in rheumatoid arthritis. *Medical Science of Ukraine*. **2021**;17(3):15-21. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2021.02>

96. 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>

97. 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/afmnai39-33036>

98. Hladkykh FV. Macroscopic evaluation of the protective effect of cryopreserved placenta extract in ibuprofen-induced gastroenterocolonopathy. *Gastroenterology*. **2021**;55(3):25–32. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.3.2021.241587>

99. Hladkykh FV. Multimodal analgesia: polypharmacy in pain relief or rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs to prevent pain chronicity. *Path of Science*. **2020**;6(7):4008–18. DOI: <https://doi.org/10.22178/pos.60-5>

100. Hladkykh FV. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: therapeutic and undesirable effects, ways of their optimization. Vinnytsia: TVORY, **2022**;216 p. DOI: <http://doi.org/10.46879/2022.1>

101. Hladkykh FV. The characteristics of the mechanisms of anti-ulcerogenic action of vanilloid receptor agonists (TRPV1) on the model of gastropathy induced by acetylsalicylic acid. *Pharmacy and Pharmacology*. **2017**;5(3):283–301. DOI: <http://dx.doi.org/10.19163/2307-9266-2017-5-3-283-301>

102. Hladkykh FV. The effect of meloxicam and cryopreserved placenta extract on initial inflammatory response – an experimental study. *Ceska a Slovenska Farmacie*. **2021**;70:179–85.

103. Hladkykh FV., Stepaniuk NH, VERNYHORODSKYI SV. Macro- and microscopic study of the effect of 2-phenyl-3-carbethoxy-4-dimethylaminomethyl-5-oxybenzofuran

- hydrochloride (vinboron) on the gastrototoxicity of ibuprofen under conditions of experimental rheumatoid arthritis in rats. *Path of Science*. **2017**;10:7001–18. DOI: <http://dx.doi.org/10.22178/pos.27-8>
104. Hollander F. The two-component mucous barrier; its activity in protecting the gastroduodenal mucosa against peptic ulceration. *Archives of Internal Medicine*. **1954**;93(1):107–20.
DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.1954.00240250117009>
 105. Holzer P. Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide, and other neuropeptides. *Neuroscience*. **1988**;24:739–68.
DOI: [http://doi.org/10.1016/0306-4522\(88\)90064-4](http://doi.org/10.1016/0306-4522(88)90064-4)
 106. Holzer P. Neural emergency system in the stomach. *Gastroenterology*. **1998**;114:823–39.
DOI: [http://doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70597-9](http://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70597-9)
 107. Holzer P. Transient receptor potential (TRP) channels as drug targets for diseases of the digestive system. *Pharmacology & Therapeutics*. **2011**;131(1):142–70.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.03.006>
 108. Hooi JK, Lai WY, Ng WK, Suen MM, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. **2017**;153:420–9.
DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>
 109. Hryshchenko NG, Hryshchenko VI, Smolyaninova EI, Chernyshenko LG, Volkova NA. Effect of placenta cryoextract on induction of superovulation in laboratory mice with chronic ovarian inflammation. *Problems of Cryobiology*. **2010**;20(3):327–37.

110. Hryshchenko VI, Yurchenko TN, ed. *Placenta: Cryopreservation, Structure, Properties, and Prospects of Clinical Application*. Kharkiv, **2011**;268 p.

111. Islam H, Siddiqui A, Islam R, Islam T, Ahmed S, Fahim M, Khalid M, Malik GMA, Imtiaz H. NSAID-induced Gastric Ulcer Disease: A Deleterious Connection. *Discovery Medicine*. **2024**;36(188):1789–99. DOI: <https://doi.org/10.24976/Discov.Med.202436188.165>

112. Ivanov VA, Bykov KM, Kurtsin IT. Corticovisceral theory in pathogenesis of peptic ulcer. *Journal of higher nervous activity*. **1967**;4:305–10.

113. Jacobi A, Tran NM, Yan W, Benhar I, Tian F, Schaffer R, et al. Overlapping transcriptional programs promote survival and axonal regeneration of injured retinal ganglion cells. *Neuron*. **2022**;110(16):2625–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.06.002>

114. Jajic Z, Nekam K, Koo E, Danko K, Kovacs M, Scarpignato C. Safety of amtolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. *Gastrointestinal Clinical and Experimental Rheumatology*. **2005**;23(6):809–18.

115. Jancso N, Jancso-Gabor A, Szolcsanyi J. Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*. **1967**;31(1):138–51. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1967.tb01984.x>

116. Jarosz M, Szkaradek N, Marona H, Nowak G, Młyniec K, Librowski T. Received: Evaluation of anti-inflammatory and ulcerogenic potential of zinc-ibuprofen and zinc-naproxen complexes in rats. *Inflammopharmacol*.

2017;25(6):653–63. DOI: <http://doi.org/10.1007/s10787-017-0361-0>

117. Kamyshnikov VS. Handbook of clinical and biochemical studies and laboratory diagnostics. *MEDpress-inform*, 2009;896 p.
118. Kanellopoulos-Langevin C, Caucheteux SM, Verbeke P, Ojcius DM. Tolerance of the fetus by the maternal immune system: role of inflammatory mediators at the feto-maternal interface. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2003;1:121. DOI: <http://doi.org/10.1186/1477-7827-1-121>
119. Kang JY, Teng CH, Wee A, Chen FC. Effect of capsaicin and chilli on ethanol-induced gastric mucosal injury in the rat. *Gut*. 1995;36(5):664–9. DOI: <http://doi.org/10.1136/gut.36.5.664>
120. Kapustyanska AA. The use of the drug "Cryocell-cryoextract of the placenta" in the complex treatment of exacerbation of gouty arthritis with metabolic arthritis. *Current Problems of Modern Medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical and Dental Academy*. 2010;10.2(30):54–8.
121. Karsner H. The pathology of peptic ulcer of the stomach. *Journal of the American Medical Association*. 1925;85:1376–80.
122. Kawakatsu M, Urata Y, Goto S, Ono Y, Li TS. Placental extract protects bone marrow-derived stem/progenitor cells against radiation injury through anti-inflammatory activity. *Journal of Radiation Research*. 2013;54(2):268–76. DOI: <http://doi.org/10.1093/jrr/rrs105>
123. Kempenich JW, Sirinek KR. Acid peptic disease. *Surgical Clinics of North America*. 2018;98(5):933–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.06.003>

124. Kim HU. Diagnostic and treatment approaches for refractory peptic ulcers. *Clinical Endoscopy*. **2015**;48(4):285–90. DOI: <https://doi.org/10.5946/ce.2015.48.4.285>

125. Kim MJ, Shin KS, Jeon JH, Lee DR, Shim SH, Kim JK, Cha DH, Yoon TK, et al. Human chorionic-plate-derived mesenchymal stem cells and Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: a comparative analysis of their potential as placenta-derived stem cells. *Cell and Tissue Research*. **2011**;346(1):53–64. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00441-011-1249-8>

126. Kondakov II. Antiatherogenic effect of cryopreserved placenta in experimental atherosclerosis. PhD Dissertation. **2008**;125 p. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0408U002316/>

127. Koroliuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE. Method for determining catalase activity. *Laboratory work*. **1988**;1:16–9.

128. Koshurba IV, Chyzh MO, Hladkykh FV. Gastroprotective effect of placenta cryoextract in prophylactic regimen. *Scientific Bulletin of Uzhgorod University. Series "Medicine"*. **2022**;1(63):20–25. DOI: <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.65.4>

129. Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO. Comparative characteristics of antiulcer activity of placenta cryoextract under different modes of application in the experiment. Current problems of modern medicine: *Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*. **2022**;2(2):65–70. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.2.65>

130. Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO. Evaluation of the antiulcerogenic effect of placenta cryoextract on a model of alcohol-prednisolone gastric damage. *Medical Science*

of Ukraine. **2022**;18(2):3–9.
DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2022.01>

131. Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO. Modern approaches to the treatment of peptic ulcer disease and prospects for the use of biological therapy. *Modern medical technologies*. **2023**;2:58–66.
DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(57\).2023.10](https://doi.org/10.34287/MMT.2(57).2023.10)
132. Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO. Modulation of lipoperoxidation and energy metabolism in the gastric mucosa as a mechanism of activity of placenta cryoextract in the healing of stress-induced erosive-ulcerative lesions. *Gastroenterology*. **2022**;56(3):149–55.
DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.503>
133. Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO. The effect of placenta cryoextract on the state of protein-lipid metabolism in the gastric mucosa during experimental stress-induced ulcer. *East Ukrainian Medical Journal*. **2022**;10(2):155–64.
DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(2\):155-164](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(2):155-164)
134. Koshurba IV, Hladkykh FV, Liadova TI, Chyzh MO. Hepatoprotection: innovative strategies and clinical perspectives of biotechnological approaches. Vinnytsia: TVORY, **2025**;176 p. DOI: <http://doi.org/10.46879/2025.1>
135. Kovalev GA, Vysekantsev IP, Ishchenko IO, Abrafikova LG, Olefirenko AA, Sandomirsky BP. Effect of cryopreserved cord blood serum and placenta extract on the healing of cold wounds. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. **2015**;25(1):57–66.
136. Kroupa R, Dolina J. Risk of long-term antisecretory treatment. *Vnitri Lekarstvi*. **2010**;56(2):115–9.

137. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr.* **2016**;166(13-14):424–30.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s10354-016-0515-5>
138. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Raguz-Lucic N, Vcev A, Smolic M. Peptic Ulcer Disease: A brief review of conventional therapy and herbal treatment options. *Journal of clinical medicine.* **2019**;8(2):179.
DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8020179>
139. Kutsevlyak VF, Grischenko VV, Nikitchenko JV. Experimental investigation of animals' prooxidant-antioxidant balance during the induced generalized periodontitis and its correction by cryopreserved human placenta extract. *Problems of Cryobiology.* **2008**;18(4):482–5.
140. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* **2015**;10:e0128004.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128004>
141. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet.* **2017**;390:613–24. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32404-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32404-7)
142. Laraucha M, Antona PM, Peirob G, Eutamene H, Buena L, Fioramonti J. Role of capsaicin-sensitive afferent nerves in different models of gastric inflammation in rats. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.* **2004**;110:89–97.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.autneu.2003.11.003>
143. Law LS, Lo EA, Yeoh SF. Stress ulcer prophylaxis for ICU patients. *Journal of the American Medical Association.* **2020**;324(1):101–2.
DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6759>

144. Li XX, Wong GL, To KF, Wong VW, Lai LH, Chow DK, Lau JY, Sung JJ, Ding C. Bacterial microbiota profiling in gastritis without *Helicobacter pylori* infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use. *PLoS One*. **2009**;4(11):e7985.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007985>

145. Lim YJ, Lee JS, Ku YS, Hahm KB. Rescue strategies against non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal damage. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. **2009**;24:1169–78. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05929.x>

146. Lim YJ, Yang CH. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Clinical Endoscopy*. **2012**;45:138–44. DOI: <https://doi.org/10.5946/ce.2012.45.2.138>

147. Liu S, Deng Z, Zhu J, Ma Z, Tuo B, Li T, Liu X. Gastric immune homeostasis imbalance: An important factor in the development of gastric mucosal diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. **2023**;161:114338. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114338>

148. Liu W, Morschauser A, Zhang X, Lu X, Gleason J, He S, Chen HJ, Jankovic V, et al. Human placenta-derived adherent cells induce tolerogenic immune responses. *Clinical & Translational Immunology*. **2014**;3(5):e14. DOI: <http://doi.org/10.1038/cti.2014.5>

149. Livzan MA, Gaus OV, Mozgovoi SI, Bordin DS. Chronic Autoimmune Gastritis: Modern Diagnostic Principles. *Diagnostics* (Basel). **2021**;11(11):2113. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112113>

150. Lorents SE, Zharikov AY, Mazko ON, et al. Influence of the peptide complex from pork kidney tissues on indicators of free radical oxidation and the expression of

COX-1,2 in experimental gastropathy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. **2018**;154(6):81–5.

151. Lutsenko NS, Prokopyuk OS, Bondarenko IA, Geraskina LR, Evtareva IA. Use of cryopreserved placental tissue in isoimmunization of pregnant women. *Problems of Cryobiology*. **2008**;18(3):316–8.
152. Lykhitsky OO. Effect of cryopreserved placental tissue on osteogenesis in an experiment with a mandibular fracture. *Clinical Dentistry*. **2016**;1(14):37–41.
153. Maeda S, Omata M. Inflammation and cancer: role of nuclear factor-kappaB activation. *Cancer Science*. **2008**;99(5):836–42. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2008.00763.x>
154. Magatti M, De Munari S, Vertua E, Nassauto C, Albertini A, Wengler GS, Parolini O. Amniotic mesenchymal tissue cells inhibit dendritic cell differentiation of peripheral blood and amnion resident monocytes. *Cell Transplantation*. **2009**;18(8):899–914. DOI: <http://doi.org/10.3727/096368909X471314>
155. Magierowski M, Magierowska K, Kwiecien S, Brzozowski T. Gaseous mediators nitric oxide and hydrogen sulfide in the mechanism of gastrointestinal integrity, protection, and ulcer healing. *Molecules*. **2015**;20:9099–123. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules20059099>
156. Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Journal of Gastroenterology*. **2009**;44(19):64–71.
157. Malfertheiner P, Megraud F, Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. European Helicobacter study group. management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht

- IV / Florence Consensus Report. *Gut*. **2012**;61(5):646–64.
DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302084>
158. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V / Florence consensus report. *Gut*. **2017**;66:6–30.
DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
159. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI / Florence consensus report. *Gut*. **2022**.
DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>
160. Malfertheiner P, Schulz C. Peptic ulcer: Chapter Closed? *Journal of Digestive Diseases*. **2020**;38:112–6.
DOI: <https://doi.org/10.1159/000505367>
161. Marlicz W, Loniewski I, Grimes DS, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clinic Proceedings*. **2014**;89(12):1699–709.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.07.015>
162. Massarrat S. Georg Ernst Konjetzny, German surgeon of the 20th century: a great pioneer who suggested the bacterial genesis of gastritis and its relationship to peptic ulcer and gastric cancer. *The American Journal of Gastroenterology*. **2003**;98(8):1899–900.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07609.x>
163. Matza Porges S, Shamriz O. Genetics of immune dysregulation and cancer predisposition: two sides of the same coin. *Clinical and Experimental Immunology*. **2022**;210(2):114–27.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cei/uxac089>

164. Mayer L, Pandak WM, Melmed GY, Hanauer SB, Johnson K, Payne D, Faleck H, Hariri RJ, et al. Safety and tolerability of human placenta-derived cells (PDA001) in treatment-resistant Crohn's disease: a phase 1 study. *Inflammatory Bowel Diseases*. **2013**;19(4):754–60. DOI: <http://doi.org/10.1097/MIB.0b013e31827f27df>
165. Mizuguchi S, Ohno T, Hattori Y, Kamata K, Arai K, Saeki T, Saigenji K, Hayashi I, Kuribayashi Y, Majima M. Calcitonin gene-related peptide released by capsaicin suppresses myoelectrical activity of gastric smooth muscle. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. **2005**;20(4):611–8. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2004.03764.x>
166. Mladenova I. Clinical relevance of *Helicobacter pylori* Infection. *Journal of Clinical Medicine*. **2021**;10(16):3473. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10163473>
167. Motta JP, Flannigan KL, Agbor TA, et al. Hydrogen sulfide protects from colitis and restores intestinal microbiota biofilm and mucus production. *Inflammatory Bowel Diseases*. **2015**;21(5):1006–17. DOI: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000345>
168. Mozsik G, Abdel-Salam OME, Takeuchi K. Capsaicin-sensitive neural afferentation and the gastrointestinal tract: from bench to bedside. *InTech, Croatia*; **2014**. DOI: <https://doi.org/10.5772/57289>
169. Mozsik G. Capsaicin as a new orally applicable gastroprotective and therapeutic drug alone or in combination in human healthy subjects and in patients. *Progress in Drug Research*. **2014**;68:209–58. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0828-6_9
170. Mozsik G. Capsaicin as a new orally applicable gastroprotective and therapeutic drug alone or in

- combination in human healthy subjects and in patients. *Progress in Drug Research*. **2014**;68:209–58.
DOI: http://doi.org/10.1007/978-3-0348-0828-6_9
171. Mozsik G., Abdel-Salam OME, Takeuchi K. *Capsaicin – Sensitive Neural Afferentation and the Gastrointestinal Tract: From Bench to Bedside*. InTech, Croatia. **2014**;320.
DOI: <http://doi.org/10.5772/57289>
 172. Munoz-Fernandez R, Prados A, Leno-Duran E, Blazquez A, Garcia-Fernandez JR, Ortiz-Ferron G, Olivares EG. Human decidual stromal cells secrete C-X-C motif chemokine 13, express B cell-activating factor and rescue B lymphocytes from apoptosis: distinctive characteristics of follicular dendritic cells. *Human Reproduction*. **2012**;27(9):2775–84.
DOI: <http://doi.org/10.1093/humrep/des198>
 173. Musumba C, Pritchard DM, Pirmohamed M. Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. **2009**;30:517–31.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04086.x>
 174. Najm WI. Peptic ulcer disease. *Primary Care*. **2011**;38(3):383–94.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2011.05.001>
 175. Narayanan M, Reddy KM, Marsicano E. Peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection. *Missouri Medicine*. **2018**;115:219–24.
 176. Narozhnyi SV, Bobrova OM. Antiplatelet efficacy of cryopreserved placenta extracts in alginate carriers. *Problems of cryobiology and cryomedicine*. **2017**;27(2):180 p.

177. Nasadyuk HM. Biochemical characteristics and approaches to the use of placental extracts in medical practice. *With Care for the Woman*. **2013**;4(43):54–6.
178. Nasibullin BA, Guscha SG, Oleshko OYA, Bakholdina OI, Kozhemyakin YM, Yaroshenko NO. Working with laboratory animals: care and reproduction of models of pathological conditions (manual). Odesa: Polygraph, **2023**;96 p. URL: <https://kurort.gov.ua/wp-content/uploads/2024/05/posibnuk-tvarunu.pdf>
179. Neagu M, Constantin C, Caruntu C, Dumitru C, Surcel M, Zurac S. Inflammation: a key process in skin tumorigenesis. *Oncology Letters*. **2019**;17(5):4068–84. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9735>
180. Nyholm TK. Lipid-protein interplay and lateral organization in biomembranes. *Chemistry and Physics of Lipids*. **2015**;189:48–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2015.05.008>
181. Oleshchuk OM, Chornomydz AV. The importance of the nitric oxide system in the functioning of the stomach in normal and pathological conditions. *Medical and Clinical Chemistry*. **2016**;18(2):84–95. DOI: <http://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i2.6679>
182. On the Protection of Animals from Cruelty. Law of Ukraine № 3447-IV. *Bulletin of the Verkhovna Rada of Ukraine*. **2006**;27:230. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text>
183. Pabst R, Russell MW, Brandtzaeg P. Tissue distribution of lymphocytes and plasma cells and the role of the gut. *Trends in Immunology*. **2008**;29(5):206–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.02.006>

184. Pan SY, Chan MKS, Wong MBF, Klokol D, Chernykh V. Placental therapy: an insight into their biological and therapeutic properties. *Journal of Medicine and Therapeutics*. 2017;1(3):1–6. DOI: <http://doi.org/10.15761/JMT.1000118>
185. Panchal NK, Prince Sabina E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A current insight into its molecular mechanism eliciting organ toxicities. *Food and Chemical Toxicology*. 2023;172:113598. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113598>
186. Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut*. 2020;69(12):2232–43. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322260>
187. Park JY, Lee J, Jeong M, Min S, Kim SY, Lee H, Lim Y, Park HJ. Effect of Hominis Placenta on cutaneous wound healing in normal and diabetic mice. *Nutrition Research and Practice*. 2014;8(4):404–9. DOI: <http://doi.org/10.4162/nrp.2014.8.4.404>
188. Park SY, Phark S, Lee M, Lim JY, Sul D. Anti-oxidative and anti-inflammatory activities of placental extracts in benzo[a]pyrene-exposed rats. *Placenta*. 2010;31(10):873–9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.07.010>
189. Patrono C, Baigent C. Coxibs, traditional NSAIDs, and cardiovascular safety post-precision: what we thought we knew then and what we think we know now. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2017;102(2):238–45. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.696>
190. Perez-Aisa A, Castro M, Munoz M. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.

2015;13:906–12.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.11.007>

191. Podpletnyaya OA, Mamchur VI. Mechanisms of gastroduodenotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2005;1:47–62.
192. Pogozhykh O, Prokopyuk V, Figueiredo C, Pogozhykh D. Placenta and placental derivatives in regenerative therapies: experimental studies, history, and prospects. *Stem Cells International*. 2018;2018:4837930. DOI: <http://doi.org/10.1155/2018/4837930>
193. Popov OS. Pharmacological study of the combined nonsteroidal anti-inflammatory drug. PhD Dissertation. 2017;252 p.
194. Prokopyuk OS. Cryopreservation of the placenta and determination of the mechanisms of its influence on the organism of recipients of late ontogenesis (experimental study). Dissertation. 2011;351 p. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0514U000218/>.
195. Prokopyuk VY, Trifonov VY, Prokopyuk OS, Cheremsky AK, Zub LI. Clinical effectiveness of pre-pregnancy preparation of women with antiphospholipid syndrome. *Pediatrics, obstetrics and gynecology*. 2011;(2):78–81.
196. Quante M, Wang TC. Inflammation and stem cells in gastrointestinal carcinogenesis. *Physiology (Bethesda)*. 2008;23:350–9. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiol.00031.2008>
197. Radi R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.

- 2018;115(23):5839–48.
DOI: <http://doi.org/10.1073/pnas.1804932115>
198. Ramos-Martín F, D'Amelio N. Biomembrane lipids: When physics and chemistry join to shape biological activity. *Biochimie*. **2022**;203:118–38.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2022.07.011>
199. Ray A, Gulati K, Henke P. Stress gastric ulcers and cytoprotective strategies: perspectives and trends. *Current Pharmaceutical Design*. **2020**;26(25):2982–90.
DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612826666200521143203>
200. Repin M, Chizh Y, Marchenko L, Govorukha T, Narozhnyy S. Composition and biological activity of fetoplacental tissues-derived cryoextracts being differently obtained. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. **2023**;33(1):3–13.
DOI: <http://doi.org/10.15407/cryo33.01.003>
201. Repin MV, Marchenko LM, Govorukha TP, Vaskovich AM, Stroka VI, Kondakov II, Brusentsov OF. The effect of prior administration of placenta cryoextracts of different origins on the morphofunctional state of rat kidneys in modeling acute renal failure. *Experimental and Clinical Medicine*. **2017**;2(75):37–43.
202. Reznikov OG. General ethical principles of animal experiments. First National Congress on Bioethics. *Endocrinology*. **2003**;8(1):142–5.
203. Rozanova SL, Naumenko EI, Rozanova ED, Nardid OA. Changes in antioxidant properties of human placenta extracts after freezing. *Cryobiology Problems*. **2010**;20(3):288–95.

204. Rozanova SL, Naumenko YI, Nardid EO. Influence of low temperature storage and ultrasonic treatment of placenta on its extracts' antioxidant properties. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. **2015**;25(3):255–65. DOI: <http://doi.org/10.15407/cryo25.03.255>
205. Rybolovlev YuR, Rybolovlev RS. Dosage of substances for mammals according to biological activity constants. *Proceedings of the Academy of Sciences*. **1979**;247(6):1513–6.
206. Saeed M, Bass S, Chaisson NF. Which ICU patients need stress ulcer prophylaxis? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. **2022**;89(7):363–7. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.89a.21085>
207. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. **2018**;155(5):1372–82. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.007>
208. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. **2018**;3(4):231–41. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30037-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30037-2)
209. Scheib J, Hoke A. Advances in peripheral nerve regeneration. *Nature Reviews Neurology*. **2013**;9(12):668–76. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.227>
210. Schicho R, Krueger D, Zeller F, Hann von Weyhern CW, Frieling T, Kimura H, Ishii I, De Giorgio R, Campi B, Schemann M. Hydrogen sulfide is a novel prosecretory neuromodulator in the Guinea-pig and human colon. *Gastroenterology*. **2006**;131:1542–52. DOI: <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.08.035>

211. Shah SC, Tepler A, Chung CP, Suarez G, Peek RM Jr, Hung A, et al. Host genetic determinants associated with *Helicobacter pylori* eradication treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. **2021**;161(5):1443–59.
DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.043>
212. Shaikh Omar OA, Bukhari HM, El Sawy NA, Header EA. Efficacy of *Capsicum frutescens* in curing the peptic ulcer. *International Journal of Pure and Applied Sciences and Technology*. **2013**;15(1):43–54.
213. Sharma SK, Vij AS, Sharma M. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *European Journal of Pharmacology*. **2013**;720(1-3):55–62.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.053>
214. Shay H, Sun DC. Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer In: Bockus HL. *Gastroenterology*. Philadelphia-London, **1968**;1:420–65.
215. Shehadah A, Chen J, Pal A, He S, Zeitlin A, Cui X, Zacharek A, Cui Y, et al. Human placenta-derived adherent cell treatment of experimental stroke promotes functional recovery after stroke in young adult and older rats. *PLoS One*. **2014**;9(1):e86621.
DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0086621>
216. Shepitko KV, Shepitko VI, Yurchenko TM, Strona VI. Influence of cryopreserved placental tissue on the course of stable angina pectoris. *Bulletin of Emergency and Restorative Medicine*. **2012**;13(1):146–9.
217. Shepitko KV. 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):56–61.

DOI: <http://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-56-61>

218. Shevchenko NO, Somova KV, Volina VV, Prokopyuk VYu, Prokopyuk OS. Dynamics of activity and duration of functioning of cryopreserved cryoextract, cells, and fragments of the placenta in the body of experimental animals. *Morphology*. **2016**;10(2):93–8.
219. Shiota S, Reddy R, Alsarraj A, El-Serag HB, Graham DY. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* among male united states veterans. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. **2015**;13:1616–24.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.02.005>
220. Shukla VK, Rasheed MA, Kumar M, Gupta SK, Pandey SS. A trial to determine the role of placental extract in the treatment of chronic non-healing wounds. *Journal of Wound Care*. **2004**;13(5):177–9.
DOI: <http://doi.org/10.12968/jowc.2004.13.5.26668>
221. Siddique O., Ovalle A., Siddique A.S., Moss S.F. *Helicobacter pylori* infection: An update for the internist in the age of increasing global antibiotic resistance. *The American Journal of Medicine*. **2018**;131:473–9.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.12.024>
222. Sies H. Oxidative eustress: On constant alert for redox homeostasis. *Redox Biology*. **2021**;41:101867.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101867>
223. Simons CT, Kulchitsky VA, Sugimoto N, Homer LD, Szekely M, Romanovsky AA. Signaling the brain in systemic inflammation: which vagal branch is involved in fever genesis? *American Physiological Society Journal*. **1998**;275(1):63–8.
DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1998.275.1.R63>

224. Singh DP, Borse SP, Nivsarkar M. Co-administration of quercetin with pantoprazole sodium prevents NSAID-induced severe gastroenteropathic damage efficiently: Evidence from a preclinical study in rats. *Experimental Toxicology and Pathology*. **2017**;69(1):17–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.etp.2016.10.004>
225. Soreide K, Thorsen K, Harrison EM, Bingener J, Moller MH, Ohene-Yeboah M, et al. Perforated peptic ulcer. *Lancet*. **2015**;386(10000):1288–98. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00276-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00276-7)
226. Spechler SJ. Proton pump inhibitors: what the internist needs to know. *Medical Clinics of North America*. **2019**;103:1–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.08.001>
227. Speckmann B, Steinbrenner H, Grune T, Klotz LO. Peroxynitrite: From interception to signaling. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. **2016**;595:153–60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.06.022>
228. Stefanov OV. Preclinical studies of medicinal products: methodological recommendations. Kyiv: Avicenna, **2001**;527 p.
229. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. *Gut Liver*. **2017**;11(1):27–37. DOI: <https://doi.org/10.5009/gnl15502>
230. Sumbaev VV, Yasinskaya IM. The influence of DDT on the activity of nitric oxide synthase in the liver, lungs, and brain. *Contemporary problems of toxicology*. **2000**;3:3–7.
231. Sun L, Zhang B. The digestive system and autoimmunity. *BMC Immunology*. **2023**;24(1):36. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12865-023-00561-4>

232. Sun Y, Zhu M, Yue L, Hu W. Multiple bismuth quadruple therapy containing tetracyclines combined with other antibiotics and *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Journal of Clinical Medicine*. **2022**;11(23):7040(1–9). DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11237040>
233. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. **2021**;71(3):209–49. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
234. Svetashev VI, Vaskovsky VE. A simplified technique for thin layer microchromatography of lipids. *Journal of Chromatography*. **1972**;67:376–8.
235. Szabo S, Yoshida M, Filakovszky J, Juhasz G. "Stress" is 80 years old: from Hans Selye original paper in 1936 to recent advances in GI ulceration. *Current Pharmaceutical Design*. **2017**;23(27):4029–41. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612823666170622110046>
236. Takagi K, Kasuya Y, Watanabe K. Studies on the drugs for peptic ulcer. A reliable method for producing stress ulcer in rats. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. **1964**;25(4):465–72.
237. 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):418–26. DOI: <http://doi.org/10.1254/jjp.19.418>
238. Takagi K, Okabe S. The effects of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer. *Japanese Journal of Pharmacology*. **1968**;19:9–1.

239. Tanabe S, Ishido K, Matsumoto T, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a multicenter collaborative study. *Gastric Cancer*. **2017**;20(1):45–52. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0664-7>
240. Tarasconi A, Coccolini F, Biffi WL, Tomasoni M, Ansaloni L, Picetti E, et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World Journal of Emergency Surgery*. **2020**;15:3. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0283-9>
241. Taylor L, McCaddon A, Wolffenbuttel BHR. Creating a Framework for Treating Autoimmune Gastritis-The Case for Replacing Lost Acid. *Nutrients*. **2024**;16(5):662. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu16050662>
242. Thomas D, Ali Z, Zachariah S, Sundararaj KGS, Van Cuyk M, Cooper JC. Coxibs Refocus Attention on the cardiovascular risks of non-aspirin NSAIDs. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. **2017**;17(5):343–6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40256-017-0223-6>
243. Tkach S, Onischuk L, Balabantseva A. Efficacy and safety of Rebamipide in prevention of NSAID-gastropathy. *International Journal of Biomedicine*. **2017**;7(1):57–9. DOI: [https://doi.org/10.21103/Article7\(1\)_ShC1](https://doi.org/10.21103/Article7(1)_ShC1)
244. Toh BH. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmunity Reviews*. **2014**;13(4-5):459–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.048>
245. Tołoczko-Iwaniuk N, Dziemianczyk-Pakiela D, Nowaszewska BK, Celinska-Janowicz K, Milyk W. Celecoxib in cancer therapy and prevention: review. *Current Drug Targets*. **2019**;20(3):302–15. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389450119666180803121737>

246. Tomash OV, Rudenko NN, Yurenko EA. Antisecretory therapy in real clinical practice: from habitual stereotypes to evidentiary standards. *Ukrainian Therapeutic Journal*. **2011**;2:103–14.
247. Tozzoli R, Kodermaz G, Perosa AR, Tampoia M, Zucano A, Antico A, Bizzaro N. Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis: a five-year prospective study in patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity Reviews*. **2010**;10(2):80–3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.08.006>
248. Uyeda A, Muramatsu R. Molecular mechanisms of central nervous system axonal regeneration and remyelination: a review. *International Journal of Molecular Sciences*. **2020**;21(21):8116. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21218116>
249. Vaskovsky VE, Kostetsky EY, Vasendin IM. A universal reagent for phospholipid analysis. *Journal of Chromatography*. **1975**;114:129–41.
250. Veenstra van Nieuwenhoven AL, Heineman MJ, Faas MM. The immunology of successful pregnancy. *Human Reproduction Update*. **2003**;9(4):347–57. DOI: <http://doi.org/10.1093/humupd/dmg026>
251. Vogel HG, ed. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, **2008**;2071.
252. Waldum H, Fossmark R. Inflammation and digestive cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. **2023**;24(17):13503. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241713503>
253. Wallace JL, Caliendo G, Santagada V, Cirino G. Markedly reduced toxicity of a hydrogen sulphide-releasing

- derivative of naproxen (ATB-346). *British Journal of Pharmacology*. **2010**;159:1236–46.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00611.x>
254. Wallace JL, Wang R. Hydrogen sulfide-based therapeutics: exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter. *Nature Reviews Drug Discovery*. **2015**;14:329–45. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd4433>
255. Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy. *World Journal of Gastroenterology*. **2013**;19:1861–76.
DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i12.1861>
256. Wallace JL. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *British Journal of Pharmacology*. **2012**;165(1):67–74. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x>
257. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiological Reviews*. **2019**;88:1547–65.
DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2008>
258. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiological Reviews*. **2008**;88:1547–65.
DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00004.2008>
259. Wang B, Wu L, Chen J, Dong L, Chen C, Wen Z, Hu J, Fleming I, Wang DW. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. **2021**;6(1):94. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00443-w>

260. Wang J, Cao Y, He W, Li X. Efficacy and safety of bismuth quadruple regimens containing tetracycline or furazolidone for initial eradication of *Helicobacter pylori*. *Medicine (Baltimore)*. **2021**;100(51):e28323(1–6). DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028323>

261. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. **1983**;1(8336):1273–5. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)92719-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)92719-8)

262. Warzecha Z, Dembinski A, Ceranowicz P, Dembinski M, Cieszkowski J, Kownacki P, Konturek PC. Role of sensory nerves in the gastroprotective effect of anandamide in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology*. **2011**;62(2):207–17.

263. Watanabe T, Higuchi K, Kobata A, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent. *Gut*. **2008**;57:181–7. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2007.125963>

264. Wei Q, Wang Z, Liu X, Liang H, Chen L. Association between gastric cancer and 12 autoimmune diseases: a Mendelian randomization study. *Genes (Basel)*. **2023**;14(10):1844. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes14101844>

265. Weiner H. Use of animal models in peptic ulcer disease. *Psychosomatic Medicine*. **1996**;58(6):524–45.

266. Whitley GS, Cartwright JE. Trophoblast-mediated spiral artery remodelling: a role for apoptosis. *Journal of Anatomy*. **2009**;215(1):21–6. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2008.01039.x>

267. Wijaya D, Suharjono, Matulatan F, Padolo E. Analysis of stress ulcer prophylaxis drug regimentation in surgical

- patients. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. **2021**;32(4):645–9.
DOI: <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0428>
268. World Gastroenterology Organisation Global Guideline: *Helicobacter pylori* in developing countries. *Journal of Clinical Gastroenterology*. **2011**;45(5):383–8.
DOI: <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31820fb8f6>
269. Wu HJ, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes*. **2012**;3(1):4–14. DOI: <https://doi.org/10.4161/gmic.19320>
270. Xianfeng X, Kai FC, Gerald Tsz YW, et al. Mesenchymal stem cells promote healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related peptic ulcer through paracrine actions in pigs. *Science Translational Medicine*. **2019**;11(516):1–14.
DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat7455>
271. Xie W, Huang X, Chen R, Chen R, Li T, Wu W, et al. Esomeprazole alleviates the damage to stress ulcer in rats through not only its antisecretory effect but its antioxidant effect by inactivating the p38 MAPK and NF- κ B signaling pathways. *Drug Design, Development and Therapy*. **2019**;22(13):2969–84.
DOI: <http://doi.org/10.2147/DDDT.S193641>
272. Yamamoto H, Horie S, Uchida M, Tsuchiya S, Murayama T, Watanabe K. Effects of vanilloid receptor agonists and antagonists on gastric antral ulcers in rats. *European Journal of Pharmacology*. **2001**;432:203–10.
DOI: [http://doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)01481-9](http://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)01481-9)
273. Yan F, Robert M, Li Y. Statistical methods and common problems in medical or biomedical science research. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. **2017**;9(5):157–63.

274. Yandrapu H, Sarosiek J. Protective Factors of the Gastric and Duodenal Mucosa: An Overview. *Current Gastroenterology Reports*. **2015**;17(6):24. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11894-015-0452-2>
275. Yang I, Woltemate S, Piazuolo MB, Bravo LE, Yepez MC, Romero-Gallo J, Delgado AG, Wilson KT, Peek RM, Correa P, Josenhans C, Fox JG, Suerbaum S. Different gastric microbiota compositions in two human populations with high and low gastric cancer risk in Colombia. *Scientific Reports*. **2016**;6:18594. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep18594>
276. Yang JC, Lu CW, Lin CJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: current status and future concepts. *World Journal of Gastroenterology*. **2014**;20(18):5283–93. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5283>
277. Yang ZX, Han ZB, Ji YR, Wang YW, Liang L, Chi Y, Yang SG, Li LN, et al. CD106 identifies a subpopulation of mesenchymal stem cells with unique immunomodulatory properties. *PLoS One*. **2013**;8(3):e59354. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0059354>
278. Yeo SH, Yang CH. Peptic ulcer disease associated with *Helicobacter pylori* infection. *The Korean Journal of Gastroenterology*. **2016**;67(6):289–99. DOI: <https://doi.org/10.4166/kjg.2016.67.6.289>
279. Young PJ; PEPTIC investigators. Stress ulcer prophylaxis for ICU patients-reply. *Journal of the American Medical Association*. **2020**;324(1):102–3. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6768>
280. Zaghlool SS, Shehata BA, Abo-Seif AA, Abd El-Latif HA. Protective effects of ginger and marshmallow extracts on indomethacin-induced peptic ulcer in rats. *Journal of*

Natural Science, Biology and Medicine. **2015**;6(2):421–8.
DOI: <http://doi.org/10.4103/0976-9668.160026>

281. Zanardo RC, Brancalone V, Distrutti E, Fiorucci S, Cirino G, Wallace JL. Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal.* **2006**;20:2118–20.
DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.06-6270fje>
282. Zar JH. *Biostatistical analysis (5th ed.)*. Prentice-Hall, Englewood, **2014**;960 p.
283. Zayachkivska OS, Bula NS, Pavlovskiy YaI, Pshyk-Titko IO, Gavriliuk OM, Grushka OI, Wallace JL. Effect of hydrogen sulfide-releasing aspirin on esophageal and gastric mucosa compromised by stress injury. *Ukrainian Biochemical Journal.* **2017**;89:93–101.
DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj89.si01.093>
284. Zayachkivska OS, Konturek SJ, Drozdowicz D, Konturek PC, Brzozowski T. Gastroprotective effects of flavonoids in plant extracts. *Journal of Physiology and Pharmacology.* **2005**;56(1):219–31.
285. Zerbino DD, Bagriy MM, Bodnar YA, Dibrova VA. *Pathomorphology and histology: fundamental atlas*. Vinnytsia: New Book, **2014**;800 p.
286. Zhang H, Jin Z, Cui R, Ding S, Huang Y, Zhou L. Autoimmune metaplastic atrophic gastritis in Chinese: a study of 320 patients at a large tertiary medical center. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* **2017**;52(2):150–6.
DOI: <https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1236397>
287. Zhang J, Diao P, Zhang L. Intravenous versus oral omeprazole on patients with high risk bleeding peptic ulcers: A prospective randomized clinical trial protocol.

Medicine (Baltimore). **2021**;100(14):e25136.
DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025136>

288. Zhang Y, Weck MN, Schöttker B, Rothenbacher D, Brenner H. Gastric parietal cell antibodies, *Helicobacter pylori* infection, and chronic atrophic gastritis: evidence from a large population-based study in Germany. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. **2013**;22(5):821–26.
DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-1343>
289. Zupanets IA, Shebeko SK, Popov OS, Shalamay AS. Diclocor is superior to diclofenac sodium and quercetin in normalizing biochemical parameters in rats with collagen-induced osteoarthritis. *Inflammopharmacology*. **2016**;24(1):53–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10787-015-0258-8>
290. Zvyagintseva TD, Chernobay AI. Syndrome of bacterial overgrowth: modern approaches to treatment. *Family Medicine*. **2013**;4(48):31–8.



ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДФ	–	аденозиндифосфорна кислота
АГ	–	аутоімунний гастрит
АІЗ	–	аутоімунні захворювання
АМГ	–	амтолметин гуацил
АМФ	–	аденозинмонофосфорна кислота
АОС	–	антиоксидантна система
АПІ	–	антиоксидантно-прооксидантний індекс
АТФ	–	аденозинтрифосфорна кислота
ВІ	–	виразковий індекс
ВІС	–	водно-імобілізаційний стрес
ВХ	–	виразкова хвороба
ГДЗ	–	гастродуоденальна зона
ДПК	–	дванадцятипала кишка
ЕЗ	–	енергетичний заряд
ЗБ	–	загальний білок
ІЛ	–	інтерлейкін
ІПП	–	інгібітори протонної помпи
ІФ-γ	–	інтерферон-γ
КЕП	–	кріоконсервований екстракт (кріоекстракт) плаценти
ЛЗ	–	лікарські засоби

МСК	– мезенхімальні (мультипотентні) стовбурові клітини
ОМБ	– окисні модифікації білків
ПВА	– противиразкова активність
ПГ	– простагландини
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів
СКШ	– стовбурова кріоденервація шлунка
СО	– слизова оболонка
СОД	– супероксиддисмутаза
СОШ	– слизова оболонка шлунка
СПС	– спиртово-преднізолонова суміш
ТБК-РП	– продукти, що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою
ФЛ	– фосфоліпіди
ФНП-α	– фактор некрозу пухлин-α
ЦНС	– центральна нервова система
ЦОГ	– циклооксигеназа
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
95%ДІ:	– 95% довірчий інтервал
G-SH	– відновлений глутатіон
HCl	– хлористоводнева (соляна) кислота
LQ	– верхня межа нижнього квантиля (lower quartile)
Me	– медіана
m (SE)	– стандартна похибка середнього арифметичного
MHC	– major histocompatibility complex
Th	– лімфоцити Т-хелпери
UQ	– нижня межа верхнього квантиля (upper quartile)



ГЛАДКИХ Федір Володимирович

*доктор філософії в галузі охорони здоров'я, лікар,
старший науковий співробітник
Державної установи «Інститут медичної радіології
та онкології імені С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України»*

Автор близько 300 наукових праць,
у тому числі 5 монографій та 6 патентів.
ORCID: [0000-0001-7924-4048](https://orcid.org/0000-0001-7924-4048)



КОШУРБА Ілля Васильович

*доктор філософії в галузі охорони здоров'я,
лікар, головний спеціаліст управління моніторингу
Департаменту стратегії універсального охоплення населення
медичними послугами Національної служби здоров'я України*

Автор близько 100 наукових праць,
у тому числі 2 монографій та патенту.
ORCID: [0000-0002-4595-9245](https://orcid.org/0000-0002-4595-9245)



ЛЯДОВА Тетяна Іванівна

*доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних
хвороб та клінічної імунології, лікар, декан медичного факультету
Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України*

Автор понад 300 наукових праць,
у тому числі 4 посібників та 4 патентів.
ORCID: [0000-0002-5892-2599](https://orcid.org/0000-0002-5892-2599)



ЧИЖ Микола Олексійович

*кандидат медичних наук, старший дослідник,
лікар, завідувач відділу експериментальної кріомедицини
Інституту проблем кріобіології і кріомедицини
Національної академії наук України*

Автор понад 200 наукових праць,
у тому числі 4 монографій та 11 патентів
ORCID: [0000-0003-0085-296X](https://orcid.org/0000-0003-0085-296X)



МАТВЄЄНКО Марія Сергіївна

*доктор філософії в галузі охорони здоров'я, доцент, лікар,
завідувачка кафедри загальної хірургії, анестезіології та
паліативної медицини медичного факультету Харківського
національного університету імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України*

Автор близько 100 наукових праць,
у тому числі 2 монографій та патенту.
ORCID: [0000-0002-0388-138X](https://orcid.org/0000-0002-0388-138X)

Наукове видання

ГЛАДКИХ
Федір Володимирович

КОШУРБА
Ілля Васильович

ЛЯДОВА
Тетяна Іванівна

ЧИЖ
Микола Олексійович

МАТВЄЄНКО
Марія Сергіївна

Scientific publication

HLADKYKH
Fedir Volodymyrovych

KOSHURBA
Illia Vasylovych

LIADOVA
Tetyana Ivanivna

CHYZH
Mykola Oleksiiiovych

MATVIEIENKO
Mariia Serhiivna

**УЛЬЦЕРОГЕННІСТЬ:
СТРАТЕГІЇ ПРЕВЕНЦІЇ
ТА НОВІТНІ ПІДХОДИ
ДО ЛІКУВАННЯ
ВИРАЗКОВОЇ
ХВОРОБИ ШЛУНКА**

**ULCEROGENICITY:
STRATEGIES FOR
PREVENTION AND
MODERN APPROACHES
TO THE TREATMENT OF
PEPTIC ULCER DISEASE**

Монографія

Monograph

Підписано до друку 02.05.2025 р.
Формат 60×84/16 Папір офсетний.
Друк цифровий. Гарнітура *Book Antiqua*
Ум. друк арк. 13,0. Обл.-вид. арк. 12,09
Наклад 1000 прим. Зам. № 3004/0.
Віддруковано з оригіналів замовника.
ФОП Корзун Д.Ю.

Свідоцтво про державну реєстрацію фізичної особи-підприємця
Серія В02 № 818191 від 31.07.2002 р.

Видавець ТОВ «ТВОРИ»
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів і розповсюджувачів
видавничої продукції серія ДК № 6188 від 18.05.2018 р.

21034, м. Вінниця, вул. Немирівське шосе, 62а
Тел.: 0 (800) 33-00-90, (096) 97-30-934, (093) 89-13-852, (098) 46-98-043.
e-mail: info@tvoru.com.ua
<https://tvoru.com.ua/>



ГЛАДКИХ Федір Володимирович

доктор філософії в галузі охорони здоров'я, лікар, старший науковий співробітник Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»

Автор близько 300 наукових праць,
у тому числі 5 монографій та 6 патентів.
ORCID: 0000-0001-7924-4048



КОШУРБА Ілля Васильович

доктор філософії в галузі охорони здоров'я, лікар, головний спеціаліст управління моніторингу Департаменту стратегії універсального охоплення населення медичними послугами Національної служби здоров'я України

Автор близько 100 наукових праць,
у тому числі 2 монографій та патенту.
ORCID: 0000-0002-4595-9245



ЛЯДОВА Тетяна Іванівна

доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, лікар, декан медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України

Автор понад 300 наукових праць,
у тому числі 4 посібників та 4 патентів.
ORCID: 0000-0002-5892-2599



ЧИЖ Микола Олексійович

кандидат медичних наук, старший дослідник, лікар, завідувач відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України

Автор понад 200 наукових праць,
у тому числі 4 монографій та 11 патентів.
ORCID: 0000-0003-0085-296X



МАТВЄЄНКО Марія Сергіївна

доктор філософії в галузі охорони здоров'я, доцент, лікар, завідувачка кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України

Автор близько 100 наукових праць,
у тому числі 2 монографій та патенту.
ORCID: 0000-0002-0388-138X