

## АНОТАЦІЯ

*Гладких Ф. В.* Застосування кріоекстракту плаценти для корекції ульцерогенної дії нестероїдних протизапальних засобів (експериментальне дослідження). Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань «22 – Охорона здоров'я» (кандидата медичних наук) за спеціальністю «222 – Медицина». Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, Харків, 2021.

Дисертаційна робота присвячена експериментальному обґрунтуванню ефективності застосування кріоконсервованого екстракту плаценти (КЕП) з метою корекції ульцерогенної дії нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).

На сьогоднішній день ульцерогенність НПЗЗ є ключовим фактором, який суттєво обмежує їх клінічне застосування та є серйозною медико-соціальною проблемою, оскільки ці препарати належать до найуживаніших лікарських засобів (ЛЗ) у світі.

Складність патогенезу НПЗЗ-індукованого ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) обумовлює необхідність комплексного підходу до лікування цієї патології або застосування ЛЗ з полівекторним механізмом дії. Класично фармакотерапія зазначеної ятрогенної патології направлена на кислотосупресію (інгібітори протонної помри (ППП), H<sub>2</sub>-гістаміноблокатори та ін.), застосування гастроцитопротекторів (де-нол, сукральфат та ін.) та препаратів, які відновлюють вміст простагландинів (ПГ) у слизовій оболонці (СО), проте всі зазначені групи ЛЗ володіють власними побічними ефектами.

У якості засобу, здатного підвищувати стійкість СО ШКТ до ушкоджуючої дії НПЗЗ нашу увагу привернув вітчизняний біотехнологічний засіб – КЕП, який створено співробітниками Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (ІПКіК НАН України).

Проведені дослідження показали, що на тлі профілактичного введення противиразкова активність (ПВА) КЕП становила 69,1 % при гострій

індометацин (ІНД)-індукованій гастропатії (виразковий індекс (ВІ) = 3,5 та 1,08 відповідно у щурів контрольної групи та щурів, яким вводили КЕП). При гострій диклофенак натрій (ДН)-індукованій гастропатії ПВА КЕП становила 92,1 %, а виразкові дефекти слизової оболонки шлунка (СОШ) при застосуванні досліджуваного екстракту виявлені лише у 28,6 % тварин, що у 3,5 рази нижче за показник щурів контрольної групи. Варто відзначити, що найвиразніше нівелювання ульцерогенної дії ДН відмічено на тлі комбінованого превентивного застосування КЕП та дії низьких температур – ВІ у 12,6 разів був нижчим за показники щурів з ДН-індукованим ульцерогенезом без корекції та у 1,5 рази перевищував за ефективністю езомепразол.

ПВА КЕП при лікувальному режимі застосування у щурів з субхронічною мелоксикам (МКС)-індукованою гастропатією становила 100 %, проте виразкові ушкодження СОШ, викликані МКС виявлені тільки у 74,1 % щурів, в той час як всі інші досліджувані НПЗЗ викликали виразкування СОШ у 100 % тварин, що вказує на низький ульцерогенний потенціал вказаного НПЗЗ у шлунку.

Застосування КЕП у лікувально-профілактичному режимі супроводжувалось співставною ПВА на моделях субхронічних ібупрофен (ІБП)-індукованій та індукованій ацетилсаліциловою кислотою (АСК) гастропатіях і становила 72,8 % та 70,6 % відповідно.

Оцінка впливу КЕП на стан дистальних відділів ШКТ на тлі НПЗЗ-індукованого ураження показала, що за гострого ДН та ІНД-індукованого ульцерогенезу відмічалось ураження СО тільки тонкої кишки. Стан товстої кишки макроскопічно залишався незмінним, що ймовірно пов'язано із термінами проведення дослідження. Дослідження показали, що превентивне введення КЕП на обох моделях гострого ульцерогенезу призвело до 100 % нівлювання ентеротоксичної дії як ІНД так і ДН, що вказує його ентеропротективні властивості.

За лікувального режиму застосування КЕП на моделі МКС-індукованого ураження тонкого кишківника призвело до 100 % нівелювання ульцерогенної

дії МКС на товстий кишківник, а кількість виразкових дефектів у тонкій кишці знизилась у 4,6 рази порівняно з показниками у щурів контрольної групи з МКС-індукованим ульцерогенезом без корекції та становила відповідно  $7,4 \pm 3,2$  та  $33,7 \pm 1,7$  виразок на 10 см довжини тонкої кишки відповідно.

На тлі лікувально-профілактичного застосування КЕП відмічено 100 % нівелювання токсичного впливу АСК та дистальні відділи ШКТ. На моделі ІБП-індукованого ульцерогенезу показано, що ПВА КЕП у тонкій кишці становила 78,4 % та 72,3 % у товстій кишці.

Отримані дані вказують на наявність виразної ентеропротективної та колонопротективної активності у КЕП за умов НПЗЗ-індукованого ураження травного тракту. Найвиразніша ПВА у дистальних відділах ШКТ виявлена за профілактичного режиму застосування КЕП на моделі ДН-індукованого ульцерогенезу та за умов лікувально-профілактичного режиму застосування КЕП на тлі АСК-індукованого ульцерогенезу.

Біохімічні дослідження гомогенатів СОШ показали, що профілактичне ведення КЕП щурам з ДН-індукованою гастропатією підвищує активність антиоксидантної системи (АОС) в СОШ на що вказує зростання активності каталази на 40,0 % відносно показників нелікованих щурів. Модуляція антиоксидантно-прооксидантного гомеостазу є одним з механізмів гастроцитопротективної дії за комбінованої дії низьких температур та КЕП. На це вказує статистично вірогідне ( $p < 0,05$ ) зростання антиоксидантно-прооксидантного індексу (АПІ) у 2,2 рази відносно показників щурів з ДН-індукованою гастропатією.

Крім того встановлено, що введення КЕП підвищує активності ПГ-синтаз у щурів з ДН-індукованою гастропатією у 2,0 рази, відносно показників щурів контрольної групи, що нівелює ятрогенну простагландинову недостатність в СОШ.

Оцінка впливу КЕП на ліпооксигеназні (ЛОГ) механізми запалення показали, що одним з механізмів його протизапальної активності (ПЗА) виступає інгібування зазначеного шляху метаболізму арахідонової кислоти

(АК). На це вказувало статистично вірогідне ( $p < 0,05$ ) пригнічення зимозан-індукованого запалення у щурів на 78,8 % та 74,8 % відповідно на 120 та 180 хв. На тлі комбінованого застосування ДН та КЕП величина ПЗА практично не відрізнялась від монотерапії досліджуваним кріоекстрактом, що пов'язано із слабшим впливом досліджуваного НПЗЗ на ЛОГ-опосередкований шлях метаболізму АК.

Комплексне вивчення впливу КЕП на лікувальні властивості НПЗЗ на моделі експериментального ревматоїдного артрити (РА) у щурів показало, що комбіноване застосування ДН та КЕП володіє більш виразною ПЗА ніж монотерапія ДН на моделі ад'ювантного артрити (АА) у щурів. На це вказує на 8,7 % виразніше зменшення об'єму ушкодженої кінцівки щурів на тлі введення ДН та КЕП, ніж на тлі введення тільки ДН. Крім того, встановлено, що комбіноване застосування ДН та КЕП супроводжується зростанням порогу больової чутливості (ПБЧ) за механічного подразнення кінцівки на 13,8 % більше ніж при монотерапії ДН. Комбіноване застосування ДН та КЕП супроводжується виразнішою на 10,7 % аналгетичною активністю (АНА) порівняно з монотерапією ДН АА в тесті інвалідності у щурів, а при електроімпульсному подразненні комбіноване застосування КЕП та ДН супроводжується виразнішим знеболюючим ефектом ніж монотерапія ДН, що виражалось статистично вірогідно більшим ( $p = 0,01$ ) на 14,1 % зростанням ПБЧ у щурів з АА на 28 добу експерименту.

Гематологічні дослідження показали, що комбіноване застосування КЕП та ДН супроводжується більш виразним нівелюванням ознак запалення з боку гематологічних показників – швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) знизилась на 72,2 % ( $p < 0,001$ ), а кількість лейкоцитів зменшилась на 54,8 % ( $p < 0,001$ ) відносно показників щурів з АА без лікування. Крім того встановлено, що комбіноване застосування КЕП та ДН призвело до повного нівелювання ознак анемії хронічного запалення – рівень гемоглобіну та еритроцитів статистично вірогідно ( $p < 0,001$ ) збільшився на 17,6 % і 36,8 % відповідно щодо показників щурів з АА без лікування.

Біохімічні дослідження крові показали, що введення ДН та КЕП щурам з АА призвело до нормалізації рівня реактантів з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-РП), що вказує на нівелювання ознак артрит-індукованого оксидативного стресу. Також виявлено статистично вірогідне ( $p = 0,01$ ) підвищення рівня супероксиддисмутази (СОД) на 30,6 % щодо значень у щурів контрольної групи. Встановлено посилення протизапальних властивостей ДН на тлі комбінованого застосування ДН з КЕП – рівень С реактивного білка (С-РБ) знизився ( $p < 0,001$ ) на 61,1 % відносно нелікованих щурів, а рівень серомукоїду статистично вірогідно ( $p < 0,01$ ) знизився на 17,1 % щодо показників щурів групи монотерапії ДН. Показано, що рівень аланін-амінотрансферази (АлАТ) статистично вірогідно ( $p < 0,01$ ) був нижче на 38,9 %, а аспартат-амінотрансферази (АсАТ) – нижче ( $p < 0,01$ ) на 37,9 % щодо показників тварин, яким вводили ДН, що відповідно на 16,7 % ( $p = 0,02$ ) та 17,2 % ( $p < 0,001$ ) було нижче показників щурів контрольної групи з нелікованим АА. Встановлені зміни з боку амінотрансфераз вказують на здатність КЕП нівелювати не тільки АА-індукований цитолітичний синдром, але і ДН-індукований. Крім того встановлено, що комбіноване застосування КЕП та ДН супроводжувалося нормалізацією рівня загальних ліпідів і фосфоліпідів в сироватці крові щурів на тлі експериментального РА. Так, вміст фосфоліпідів в пулі фосфоліпідів статистично вірогідно ( $p = 0,02$ ) зріс на 22,6 % щодо показників тварин з АА без лікування.

Отримані за результатами досліджень дані дали можливість зробити висновки, що КЕП володіє ПВА при НПЗЗ-індукованому ураженні ШКТ, а комбіноване застосуванні вказаних ЛЗ супроводжується підвищенням їх лікувальних властивостей.

*Наукова новизна одержаних результатів.* Вперше встановлено наявність антиульцерової дії у КЕП. Вивчено механізми ПВА КЕП за умов різних режимів введення у інтактних тварин та на тлі експериментального РА. Вивчено механізми противиразкової активності КЕП за умов різних (профілактичного, лікувального, лікувально-профілактичного) режимів

введення у інтактних тварин та на тлі ад'ювантного артриту у щурів. Розширено уявлення про вплив КЕП на функціональний стан шлунково-кишкового тракту, НПЗЗ-індукований апоптоз епітеліоцитів СОШ, а також вплив на антипроліферативну дію НПЗЗ на шлунковий епітелій. Вперше отримано наукові дані щодо модифікації протизапальної та аналгетичної активності НПЗЗ під впливом КЕП при їх комбінованому застосуванні. Отримано нові дані про механізми протизапальної активності КЕП та НПЗЗ при їх комбінованому застосування, а саме встановлено підвищення протизапального ефекту за рахунок інгібування ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти досліджуваним кріоекстрактом.

*Практичне значення отриманих результатів* полягає в тому, що викладені в дисертаційному дослідженні положення, мають теоретико-прикладну спрямованість і можуть бути використані у:

- *освітньому процесі* – як основа для розширення відомостей про сучасні противиразкові та протизапальні ЛЗ у викладанні фармакології, клінічної фармакології та внутрішньої медицини, зокрема гастроентерології, та ревматології, шляхом впровадження отриманих відомостей у науковий процес відповідних кафедр медичних та фармацевтичних закладів вищої освіти ;

- *практичній діяльності закладів охорони здоров'я* щодо розширення показів до медичного застосування КЕП;

- *науково-дослідній діяльності* – для проведення подальших поглиблених наукових досліджень противиразкового та протизапального ефектів КЕП.

*Ключові слова:* кріоконсервований екстракт плаценти, нестероїдні протизапальні засоби, шлунково-кишковий тракт, ульцерогенність, протизапальна активність.

## ANNOTATION

*Hladkykh F. V.* Use of cryopreserved placenta extract for correction of ulcerogenic action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (an experimental study). Qualification scientific work published as manuscript.

Thesis for the degree Doctor of Philosophy in «22 – Health Care» in specialty of «222 – Medicine». Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Science of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The dissertation is devoted to the experimental study of the effectiveness of use of cryopreserved placenta extract in order to correct the ulcerogenic effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Today, the ulcerogenicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs is their major side-effect significantly limiting their clinical use. This is also an important medical and social problem, as these drugs are among the most widely used ones worldwide. The complexity of the pathogenesis of the lesion induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs of the gastrointestinal tract necessitates a comprehensive approach to treat this pathology or to use the drugs of a polyvector mechanism of action. Classically, pharmacotherapy of this iatrogenic pathology is aimed at acid suppression, the use of gastrocytoprotectors and the drugs, restoring the content of prostaglandins in the mucous membrane of the specified group.

While searching for the tools capable of increasing the resistance of the gastrointestinal tract mucous membrane to the damaging effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, our attention was drawn to the cryopreserved placenta extract which is a biotechnological agent designed at the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences.

Studies have shown that during preventive administration the antiulcer activity of cryopreserved placenta extract was 69.1 %, and in acute indomethacin-induced gastropathy the ulcer index was 3.5 and 1.08 in control rats and those injected with placental cryoextract, respectively. In acute diclofenac sodium-induced gastropathy, the antiulcer activity of placental cryoextract was 92.1 %, and

ulcerative defects of the gastric mucosa with the studied extract were found just in 28.6 % of animals, which was 3.5 times lower than in the control rats. It should be noted that the most pronounced decrease of the diclofenac sodium ulcerogenic action was noticed when applied in a preventive combination, i.e. using the cryopreserved placenta extract and low temperatures; the expression index was 12.6 times lower than in rats with diclofenac sodium-induced ulcer-induced gastropathy, and its effectiveness was 1.5 times higher than that of esomeprazole.

The antiulcer activity of cryopreserved placenta extract in the treatment regimen in rats with subchronic meloxicam-induced gastropathy was 100 %, but ulcerative lesions of the gastric mucosa caused by meloxicam were found just in 74.1 % of rats, indicating a low ulcerogenic potential of this nonsteroidal drug in stomach. The use of cryopreserved placenta extract in the treatment-and-prophylactic regimen was accompanied by comparable antiulcer activity in models of subchronic ibuprofen-induced and acetylsalicylic acid-induced gastropathies and made 72.8 % and 70.6 %, respectively.

Evaluation of the effect of cryopreserved placenta extract on the condition of the distal gastrointestinal tract on the background of lesions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs showed that in the acute diclofenac sodium and indomethacin-induced ulcerogenesis only small intestinal mucosa was affected. The condition of the colon remained macroscopically unchanged, which was probably due to the study timing. Preventive administration of cryopreserved placenta extract in both models of acute ulcerogenesis resulted in 100% reduction of the enterotoxic effects of both indomethacin and diclofenac sodium, confirming their enteroprotective properties.

During treatment regimen the use of cryopreserved placenta extract in the model of meloxicam-induced lesions of the small intestine led to 100 % decrease of the ulcerogenic effect on the large intestine of the latter, and the number of ulcerative defects in the small intestine decreased 4.6 times compared with the group induced by ulcerogenesis without correction, and made  $7.4 \pm 3.2$  and  $33.7 \pm 1.7$  ulcers per 10 cm of small bowel length, respectively.



In therapeutic and prophylactic use of cryopreserved placenta extract, 100 % decrease of the toxic effects of acetylsalicylic acid and the distal parts of the gastrointestinal tract was noted. The ibuprofen-induced ulcerogenesis model showed that the antiulcer activity of cryopreserved placenta extract in the small intestine was 78.4 % and 72.3 % in the large intestine.

The findings suggest the presence of pronounced entero- and colonoprotective activity in cryopreserved placenta extract in gastrointestinal tract ulcerative lesions induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. The most pronounced antiulcer activity in the gastrointestinal tract distal parts was found in the prophylactic cryopreserved placenta extract in the model of diclofenac sodium-induced ulcerogenesis and in treatment and preventive use of the cryopreserved placental acid extract on the ulcer background.

Biochemical studies of the gastric mucosa homogenates showed that prophylactic use of cryopreserved placenta extract in rats with diclofenac sodium-induced gastropathy increases the activity of the antioxidant system in mucosa, indicating a rise in catalase activity by 40.0 % as compared with the control group. Modulation of antioxidant-prooxidant homeostasis is one of the mechanisms of gastrocytoprotective action of the combined effect of low temperatures and cryopreserved placenta extract. This is demonstrated by a significant ( $p < 0.05$ ) increase in the antioxidant-prooxidant index by 2.2 times versus the rats with diclofenac sodium-induced gastropathy.

In addition, it was found that administration of cryopreserved placenta extract enhanced the activity of prostaglandin synthases in rats with diclofenac sodium-induced gastropathy 2.0 times relative to those of the control group, that eliminated iatrogenic prostaglandin deficiency in the gastric mucosa.

Evaluation of the effect of cryopreserved placenta extract on lipoygenase mechanisms of inflammation showed that one of them as for its anti-inflammatory activity is the inhibition of this pathway of arachidonic acid metabolism. This was shown by a significant ( $p < 0.05$ ) suppression of zymosan-induced inflammation in rats by 78.8 % and 74.8 % for 120 and 180 min, respectively. This was similar to

monotherapy with the studied cryoextract, most likely due to weaker effect of the studied nonsteroidal anti-inflammatory drug on the lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism.

A comprehensive study of the effect of cryopreserved placental extract on therapeutic properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a model of experimental rheumatoid arthritis in rats showed that the combined use of diclofenac sodium and cryopreserved placental extract had more pronounced anti-inflammatory activity versus monotherapy. This is evidenced by an 8.7 % greater reduction in the volume of the damaged limb of rats with diclofenac sodium and cryopreserved placental extract than with diclofenac sodium alone. In addition, it was found that the combined use of diclofenac sodium and cryopreserved placenta extract was accompanied by an increase in the threshold of pain sensitivity with mechanical irritation of the limb by 13.8 % higher if compared with diclofenac sodium monotherapy. In addition, the combined use of diclofenac sodium and cryopreserved placental extract was accompanied by a more pronounced 10.7 % analgesic activity if compared with diclofenac sodium monotherapy adjuvant arthritis as for disability in rats versus DN monotherapy, which was significantly higher ( $p = 0.01$ ) by 14.1 % rise in the threshold of pain sensitivity in rats with adjuvant arthritis on day 28 of the experiment.

Hematological studies showed that the combined use of cryopreserved placenta extract and diclofenac sodium was accompanied by a more pronounced leveling of inflammation signs by hematological parameters, i.e. erythrocyte sedimentation rate decreased by 72.2 % ( $p < 0.001$ ), and the number of leukocytes decreased by 54.8 % ( $p < 0.001$ ) relative to the rats with adjuvant arthritis without treatment. In addition, it was found that the combined use of cryopreserved placenta extract and diclofenac sodium led to a complete elimination of signs of anemia of chronic inflammation – the level of hemoglobin and erythrocytes was significantly ( $p < 0.001$ ) increased by 17.6 % and 36.8 %, respectively, in the rats with adjuvant arthritis with no treatment.

Blood biochemical studies have shown that administration of diclofenac sodium and cryopreserved placental extract to the rats with adjuvant arthritis resulted in normalization of malonic dialdehyde levels, indicating a reduction in the symptoms of arthritis-induced oxidative stress. There was also a significant ( $p = 0.01$ ) rise in the level of superoxide dismutase by 30.6 % relative to the values in the control group rats. Enhanced anti-inflammatory properties of DN on the background of the combined use of diclofenac sodium from cryopreserved placenta extract, namely the level of reactive protein decreased ( $p < 0.001$ ) by 61.1 % relative to untreated rats, and the level of seromuroid significantly ( $p < 0.01$ ) decreased by 17,1 % relative to rats of the diclofenac sodium monotherapy group. It was shown that the level of alanine aminotransferase was significantly ( $p < 0.01$ ) lower by 38.9 %, and aspartate aminotransferase was lower ( $p < 0.01$ ) by 37.9 % compared to the animals treated with diclofenac sodium, which was 16.7% ( $p = 0.02$ ) and 17.2 % ( $p < 0.001$ ), respectively, lower than in control rats with untreated adjuvant arthritis. The observed changes in aminotransferases demonstrate the ability of cryopreserved placenta extract to level not only cytolytic syndrome induced by adjuvant arthritis, but also diclofenac sodium-induced. Moreover, it was found that the combined use of cryopreserved placenta extract and diclofenac sodium was accompanied by normalization of the level of total lipids and phospholipids in the serum of rats on the background of experimental rheumatoid arthritis. Thus, the content of phospholipids in the phospholipid pool increased significantly ( $p = 0.02$ ) by 22.6 % compared to the animals with adjuvant arthritis with no treatment.

The obtained research data made it possible to conclude that cryopreserved placenta extract had an antiulcer activity in the gastrointestinal tract lesions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the combined use of these drugs was accompanied by an increase in their therapeutic properties.

*Scientific novelty of the obtained results.* The presence of antiulcerogenic action in cryopreserved placenta extract was established for the first time. The mechanisms of antiulcer activity of cryopreserved placenta extract under different modes of administration in intact animals and against the background of

experimental rheumatoid arthritis have been studied. The idea of the effect of cryopreserved placenta extract on functional state of the gastrointestinal tract, apoptosis of epitheliocytes of the gastric mucosa induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs, as well as the antiproliferative effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on stomach. For the first time, scientific data on the modification of anti-inflammatory and analgesic activity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs under the influence of cryopreserved placenta extract in their combined use were obtained. New data on the mechanisms of anti-inflammatory activity of cryopreserved placenta extract and nonsteroidal anti-inflammatory drugs if they used in combination have been obtained.

*The practical significance* of the obtained results is that the provisions delivered in the thesis research are both of a theoretical and applied values and can be used in:

- *educational process* – as a basis for disseminating an information about modern antiulcer and anti-inflammatory drugs when teaching pharmacology, clinical pharmacology and internal medicine, including gastroenterology, and rheumatology, by introducing the information into the scientific process of relevant departments of medical and pharmaceutical institutions of higher education;
- *practical activities of health care institutions* to expand the indications for medical use of cryopreserved placenta extract;
- *research activities* – for further in-depth research of antiulcer and anti-inflammatory effects of cryopreserved placenta extract.

*Key words:* cryopreserved placenta extract, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastrointestinal tract, ulcerogenicity, anti-inflammatory activity.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

*Статті у рецензованих фахових періодичних виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз Scopus або Web of Science Core Collection*

1. **Гладких ФВ**, Чиж МО. Модуляція мелоксикам-індукованих змін секреторної та моторної активності шлунка шляхом застосування кріоекстракту плаценти. *Праці Наукового Товариства ім. Т. Г. Шевченка. Медичні науки*. 2021; 64 (1): 84–94. DOI: <https://doi.org/10.25040/10.25040/ntsh2021.01.08>. Режим доступу: <https://mspsss.org.ua/index.php/journal/article/view/400> (*Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: патентно-інформаційний пошук та аналіз літературних даних, концепція та дизайн роботи, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків. Видання категорії Б. Входить до міжнародної наукометричної бази Scopus.*).

*Статті в іноземних рецензованих періодичних виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз Scopus або Web of Science Core Collection*

2. **Hladkykh FV**, Chyzh MO, Manchenko AO, Belochkina IV, Mikhailova IP. Effect of cryopreserved placenta extract on some biochemical indices of therapeutic efficiency and toxicity of diclofenac sodium in adjuvant-induced experimental arthritis. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021; 9 (4): 278–93. DOI: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-4-278-293>. Режим доступу: <https://www.pharmpharm.ru/jour/article/view/879> (*Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: концепція та дизайн роботи, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та отриманих результатів, написання тексту. Видання входить до міжнародних наукометричних баз Scopus (Q3 за класифікацією Scimago Journal & Country Rank) та Web of Science Core Collection*).

3. **Hladkykh FV**. The effect of meloxicam and cryopreserved placenta extract on initial inflammatory response – an experimental study. *Ceska a Slovenska Farmacie*. 2021; 70 (5): 179–85. (Видання входить до міжнародної наукометричної бази Scopus (Q3 за класифікацією Scimago Journal & Country Rank)).

*Статті у рецензованих фахових періодичних виданнях України*

4. **Гладких ФВ**, Чиж МО. Нестероїдні протизапальні засоби: сучасне уявлення про механізми ушкодження травного тракту, недоліки препаратів патогенетичного лікування та перспективи біологічної терапії НПЗЗ-індукованої езофагогастроентероколонопатії. *Гастроентерологія*. 2020; 4: 253–66. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714> (Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: патентно-інформаційний пошук та аналіз літературних даних, концепція та дизайн роботи, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків. Видання категорії Б).
5. **Гладких ФВ**. Макроскопічна оцінка протективної дії кріоконсервованого екстракту плаценти при ібупрофен-індукованій гастроентероколонопатії. *Гастроентерологія*. 2021; 55 (3): 25–32. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.3.2021.241587> (Видання категорії Б).
6. **Гладких ФВ**. Експериментальне дослідження впливу кріоконсервованого екстракту плаценти на протизапальну активність диклофенаку натрію. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2021; 5 (3): 144–52. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2021.5.3.237505>. Режим доступу: <http://ibb.kpi.ua/article/view/237505> (Видання категорії Б).
7. **Гладких ФВ**. Оцінка лікувального ефекту комбінованого застосування кріоконсервованого екстракту плаценти та диклофенаку натрію при експериментальному ревматоїдному артриті за гематологічними

показниками. *Медична наука України*. 2021; 17 (3): 15–21. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2021.02> (Видання категорії Б).

8. **Гладких ФВ**, Чиж МО. Антиульцерогенна дія кріоконсервованого екстракту плаценти та ефект впливу низьких температур при ушкодженні травного тракту диклофенаком натрію в експерименті. *Східноукраїнський медичний журнал*. 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). Режим доступу: <https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/199> (Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: дизайн роботи, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання тексту. Видання категорії Б).
9. **Гладких ФВ**, Чиж МО. Характеристика механізмів протизапальної дії кріоконсервованого екстракту плаценти та диклофенаку натрію за їх нарізного введення. *Сучасні медичні технології*. 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) (Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: патентно-інформаційний пошук та аналіз літературних даних, написання основного тексту, формулювання висновків. Видання категорії Б).

#### *Статті у збірках матеріалів конференцій*

10. **Гладких ФВ**, Чиж НА. Механизмы защиты слизистой оболочки желудка в условиях применения криоэкстракта плаценты при диклофенак-индуцированной гастропатии. *Сборник материалов сателлитной дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Фундаментальная наука в современной медицине – 2021»*; 2021; Мінськ. Мінськ: Заклад освіти «Білоруський державний медичний університет»; 2021, с. 436–40. (Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: концепція та дизайн роботи, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).

*Наукові праці, які засвідчують апробацію дисертації*

*Тези в іноземних збірниках*

11. **Гладких ФВ**, Чиж НА. Слета ИВ. Исследование гастропротекторной активности криоконсервированного экстракта плаценты при ибупрофен-индуцированном поражении желудка в эксперименте. *Материалы VII Республиканской научно-практической конференция молодых ученых «Современные достижения молодых учёных в медицине – 2020»*; 2020 Листопад 27; Гродно. Гродно: Заклад освіти «Гродненський державний медичний університет»; 2020, с. 57–60. (Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: аналіз літературних даних, дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).
12. **Гладких ФВ**, Чиж НА. Макроскопическая оценка влияния криоконсервированного экстракта плаценты на состояние дистальных отделов желудочно-кишечного тракта на модели ибупрофен-индуцированного ульцерогенеза. *Материалы итоговой научно-практической конференции Гродненского государственного медицинского университета «Актуальные проблемы медицины»*; 2021 Січень 28–29; Гродно. Гродно: Заклад освіти «Гродненський державний медичний університет»; 2021, с. 191–5. (Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: аналіз літературних даних, дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).
13. **Гладких ФВ**. Моторно-эвакуаторная активность желудка на фоне введения диклофенака натрия и криоконсервированного экстракта плаценты. *Материалы LXXIV Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Актуальные проблемы современной*



*медицины и фармации – 2021»; 2021 Квітень 15–17; Мінськ. Мінськ: Заклад освіти «Білоруський державний медичний університет»; 2021, с. 172.*

14. **Гладких ФВ.** Анемический синдром как индикатор противовоспалительной активности диклофенака натрия и криоконсервированного экстракта плаценты. *Материалы 73 научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Актуальные вопросы современной медицины и фармации»; 2021 Квітень 21–22; Вітебськ. Вітебськ: Вітебський державний ордена Дружби народів медичний університет; 2021, с. 726–30.*

15. **Hladkykh FV, Chyzh MO.** The effect of cryoirrigation and cryopreserved placenta extract on the content of nitrogen monoxide in the gastric mucosa in rats with diclofenac sodium-induced gastropathy. *The 58-th Annual Meeting of the Society for Cryobiology «CRYO 2021», 21–23 July, Chicago. 2021; Chicago. USA, 2021. p. 97–8. (Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: аналіз літературних даних, дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).*

#### *Тези у виданнях України*

16. **Гладких ФВ, Чиж МО.** Вплив диклофенаку натрію та його нарізного введення з кріоекстрактом плаценти на функціональний стан білкового обміну в слизовій оболонці шлунка на моделі ад'ювантного артриту у щурів. *Матеріали 81 міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених 81st LYSICon = 81-st Lviv Young Scientist International Conference; 2020 Жовтень 21–23; Львів. Львів: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; 2020, с. 166–7. (Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: аналіз літературних даних, дизайн дослідження, виконання експериментальних*

досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).

17. **Гладких ФВ**, Манченко АО, Белочкіна ІВ. Дослідження аналгетичної активності диклофенаку натрію на тлі застосування кріоконсервованого екстракту плаценти у щурів з ад'ювантним артритом. *Матеріали XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»*; 2020 Листопад 20; Запоріжжя. Запоріжжя: Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України; 2020, с. 49–51. (Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: концепція та дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).
18. **Гладких ФВ**, Белочкіна ІВ, Манченко АО. Онкометрична оцінка впливу кріоекстракту плаценти на протизапальну активність диклофенаку натрію при експериментальному ревматоїдному артриті. *Український науково-медичний молодіжний журнал. Матеріали міжнародної конференції молодих науковців 2020 «Annual young medical scientists conference – AYMSConf 2020»*; 2020 Листопад 26–27; Київ. Київ: Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України; 2020, с. 9. (Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: аналіз літературних даних, дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).
19. **Гладких ФВ**, Чиж МО, Белочкіна ІВ. Вивчення гастропротективної активності кріоконсервованого екстракту плаценти на моделі гастропатії, індукованої ацетилсаліциловою кислотою у щурів. *Матеріали міжнародної дистанційної науково-практичної конференції «Modern approach of experimental and preclinical pharmacology»*; 2021 Лютий 19; Харків. Харків: Національний фармацевтичний університет МОЗ України;

2021, с. 72–4. *(Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: аналіз літературних даних, дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).*

20. **Гладких ФВ**, Чиж МО, Манченко АО. Модуляція антиоксидатнтно-прооксидантного гомеостазу у слизовій оболонці шлунка як механізм противиразкової активності кріоконсервованого екстракту плаценти. *Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів»*; 2021 Березня 11–12; Харків. Харків: Національний фармацевтичний університет МОЗ України; 2021, с. 309–11. *(Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: аналіз літературних даних, дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).*

21. **Гладких ФВ**, Михайлова ІП, Манченко АО. Вплив диклофенаку натрію та його комбінації з кріоконсервованим екстрактом плаценти на ліпідний баланс в сироватці крові при експериментальному ревматоїдному артриті. *Матеріали XXVII Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Topical issues of new medicines development»*; 2021 Березня 18–19; Харків. Харків: Національний фармацевтичний університет МОЗ України; 2021, с. 272–3. *(Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: аналіз літературних даних, дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).*

22. **Гладких ФВ**, Белочкіна ІВ, Манченко АО. Проліферативна активність епітеліоцитів слизової оболонки шлунка на тлі застосування кріоекстракту плаценти при диклофенак натрій-індукованій гастропатії у щурів. *Матеріали 90-ї науково-практичної конференції студентів та молодих*

вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині»; 2021 Березень 25–27; Івано-Франківськ. Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України; 2021, с. 79. (Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: аналіз літературних даних, дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).

23. **Гладких ФВ.** Антиноцицептивна активність кріоконсервованого екстракту плаценти та ібупрофену при їх комбінованому застосуванні в експерименті. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Young science 3.0»*; 2021 Березня 26; Київ. Київ: Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика МОЗ України; 2021, с. 17–8.

24. **Гладких ФВ,** Манченко АО, Белочкіна ІВ. Макроскопічна характеристика цитопротективної дії кріоконсервованого екстракту плаценти в дистальних відділах травного тракту на моделі мелоксикам-індукованого ульцерогенезу. *Матеріали VIII Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу «Bukovinian International Medical Congress – 2021»*; 2021 Квітень 6–9; Чернівці. Чернівці: Буковинський державний медичний університет МОЗ України; 2021, с. 263. (Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: аналіз літературних даних, дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).

25. **Гладких ФВ,** Манченко АО, Белочкіна ІВ. Експресія апоптичного маркера каспази-3 у слизовій оболонці шлунка на тлі застосування диклофенаку натрію та кріоекстракту плаценти в експерименті. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*; 2021 Квітень 12–14; Тернопіль. Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України; 2021, с. 190. (Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: аналіз

*літературних даних, дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).*

26. **Гладких ФВ**, Манченко АО, Чиж МО. Вплив мелоксикаму та кріоекстракту плаценти на моторно-евакуаторну функцію шлунка у мишей. *Матеріали XVIII Наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021»*; 2021 Квітень 15–17, Вінниця. Вінниця: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України; 2021, с. 496–7. (Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: *аналіз літературних даних, дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків*).

27. **Гладких ФВ**, Чиж МО. Модуляція гастротоксичності індометацину при застосуванні кріоекстракту плаценти. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю для студентів та молодих вчених «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини»*; 2021 Квітень 22–23; Одеса. Одеса: Одеський національний медичний університет МОЗ України; 2021, с. 56. (Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: *аналіз літературних даних, дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків*).

28. **Гладких ФВ**, Чиж МО. Зв'язок між рівнем С-реактивного білка та антифлогістичною активністю диклофенаку натрію і кріоконсервованого екстракту плаценти в експерименті. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні»*; 2021 Квітень 22–23; Харків. Харків: Державна установа «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої Національної академії

медичних наук України»; 2021, с. 30. *(Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: аналіз літературних даних, дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).*

29. **Гладких ФВ**, Манченко АО, Михайлова ІІ. Стан перекисного окислення ліпідів при експериментальному ревматоїдному артриті на тлі застосування диклофенаку натрію та кріоконсервованого екстракту плаценти. *Матеріали XVIII Міжнародної наукової конференції студентів, молодих науковців та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини»*; 2021 Квітень 22–23; Харків. Харків: Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна МОН України; 2021, с. 46–7. *(Особистий внесок здобувача становить 70,0 % праці: аналіз літературних даних, дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).*

30. **Гладких ФВ**, Чиж МО. Режими введення і противираzkова активність кріоконсервованого екстракту плаценти при гастропатіях, індукованих нестероїдними протизапальними засобами. *Матеріали 45-ї щорічної конференції молодих вчених «Холод в біології та медицині: актуальні питання кріобіології, трансплантології та біотехнології – 2021»*; 2021 Травень 19; Харків. Харків: Інститут проблем кріобіології Національної академії наук України; 2021, с. 26. *(Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: аналіз літературних даних, дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).*

31. **Гладких ФВ**, Чиж МО. Вплив мелоксикаму та кріоконсервованого екстракту плаценти на секреторну активність шлунка в експерименті. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю: «42*

*наукові читання ім. О. О. Богомольця»*; 2021 Травень 24, Київ. Київ: Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України; 2021, с. 47–8. (Особистий внесок здобувача становить 60,0 % праці: аналіз літературних даних, дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).

32. **Гладких ФВ**, Чиж МО. Інтенсивність деструктивних процесів сполучної тканини при експериментальному ревматоїдному артриті на тлі застосування кріоекстракту плаценти. *Клінічна та профілактична медицина*. 2021; 2 (16): *Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених «Сучасні досягнення і перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини»*; 2021 Травня 27; Київ. Київ: Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами; 2021, с. 100. (Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: аналіз літературних даних, дизайн дослідження, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту, формулювання висновків).

33. **Гладких ФВ**, Чиж МО. Секреторна активність шлунка на тлі нарізного введення диклофенаку натрію та кріоконсервованого екстракту плаценти. *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю: «IX наукова сесія інституту гастроентерології Національної академії медичних наук України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»*; 2021 Червень 17–18, Дніпро. Дніпро: Державна установа «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України»; *Гастроентерологія*. 2021; 2: 132–3. (Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: аналіз літературних даних, виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання основного тексту).