

УДК 615.276:615.36:616.36-002:577.21
DOI <https://doi.org/10.32782/health-2026.1.14>



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0

ЦИТОПРОТЕКТОРНИЙ ПОТЕНЦІАЛ БЕЗКЛІТИННИХ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ БІОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ НА МОДЕЛІ НІМЕСУЛІД-ІНДУКОВАНИЙ ГЕПАТОПАТІЇ

Студент Володимир Омелянович,
аспірант в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина» кафедри загальної хірургії,
анестезіології та паліативної медицини
Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України;
викладач за спеціальністю «Хірургія» Комунального закладу Львівської обласної ради
«Львівський медичний фаховий коледж післядипломної освіти»;
медичний директор Товариства з обмеженою відповідальністю
«Центр Медичної 3D Діагностики»
ORCID: 0000-0002-0928-2695

Гладких Федір Володимирович,
доктор філософії в галузі охорона здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент кафедри
загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини
Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України;
старший науковий співробітник
Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України»
ORCID: 0000-0001-7924-4048

Лядова Тетяна Іванівна,
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, декан медичного факультету
Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України
ORCID: 0000-0002-5892-2599

Матвєєнко Марія Сергіївна,
доктор філософії в галузі охорона здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент,
завідувачка кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини
Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України
ORCID: 0000-0002-0388-138X

Медикаментозні ураження печінки залишаються складною проблемою клінічної фармакології через варіабельність проявів і відсутність специфічного тесту. Німесулід, який застосовують для короткотривалого знеболення, може спричиняти переважно гепатоцелюлярне ушкодження з ризиком гострої печінкової недостатності. Тому актуальним є пошук засобів, здатних одночасно зменшувати оксидативний стрес, запалення та загибель гепатоцитів. Безклітинні кріоконсервовані біологічні продукти містять пептиди, цитокіни та фактори росту і можуть забезпечувати цитопротекцію. Інтерес становлять плацентарні та селезінкові екстракти і секретом мезенхімальних клітин. Метою роботи є експериментальна оцінка гепатопротекторного потенціалу кріоекстракту плаценти, кріоекстракту селезінки та кондиціонованого середовища мезенхімальних стромальних клітин у щурів із німесулід-індукованою гепатопатією за показниками цитолізу та коефіцієнта де Рітца, порівняно з референс-препаратом силібором.

Дослідження виконано на 42 щурах, рандомізованих на 6 груп по 7 тварин. Гепатопатію моделювали введенням німесуліду у шлунок у дозі 80 мг/кг маси тіла щоденно 5 днів. Кріоекстракт плаценти, кріоекстракт селезінки, кондиціоноване середовище мезенхімальних стромальних клітин або силібор вводили на 1, 3, 5, 7 та 9. На 10 добу визначали активність амінотрансфераз та коефіцієнт де Рітца.

Встановлено, що німесулід спричиняв виражений цитоліз: активність аланінамінотрансферази зростала до $2,39 \pm 0,12$, а аспаратамінотрансферази до $2,80 \pm 0,14$ мікромоль на мілілітр за годину проти $1,06 \pm 0,13$ і $1,51 \pm 0,11$ у інтактних тварин (p менше $0,001$). Силібор знижував аланінамінотрансферазу до $1,84 \pm 0,14$ (p дорівнює $0,012$), тоді як зниження аспаратамінотрансферази було статистично невизначеним. Кріоекстракт плаценти змениував обидва ферменти до $1,37 \pm 0,15$ та $1,79 \pm 0,27$; кріоекстракт селезінки – до $1,57 \pm 0,12$ та $1,89 \pm 0,12$; кондиціоноване середовище мезенхімальних стромальних клітин — до $1,39 \pm 0,13$ та $1,49 \pm 0,10$ (усі p менше $0,001$ – $0,005$ відносно показників групи контролю). Порівняно з силібором, безклітинні засоби забезпечували глибшу нормалізацію, а кондиціоноване середовище найбільш повно відновлювало аспаратамінотрансферазу, що узгоджується з ширшим впливом на внутрішньоклітинне ушкодження. На десяту добу коефіцієнт де Рітиса загалом між групами істотно не змінювався.

Таким чином, проведене дослідження показало, що німесулід достовірно індукує гепатоцелюлярне ушкодження з підвищенням активності амінотрансфераз. Силібор забезпечує помірну цитопroteкцію переважно щодо аланінамінотрансферази. Безклітинні кріоконсервовані засоби знижують маркери цитолізу значніше, а кондиціоноване середовище мезенхімальних стромальних клітин демонструє найповніше відновлення аспаратамінотрансферази і може бути перспективною платформою.

Ключові слова: кріоконсервування, кріоекстракт плаценти, мезенхімальні стовбурові клітини, нестероїдні протизапальні засоби, німесулід, гепатопroteкція, цитоліз.

Volodymyr Student, Fedir Hladkykh, Tetiana Liadova, Mariia Matvieienko. Cytoprotective potential of cell-free cryopreserved biological agents in a model of nimesulide-induced liver injury

Drug-induced liver injury remains a challenging issue in clinical pharmacology because of its variable manifestations and the lack of a specific diagnostic test. Nimesulide, which is used for short-term analgesia, may cause predominantly hepatocellular injury with a risk of acute liver failure. Therefore, the search for agents capable of simultaneously reducing oxidative stress, inflammation, and hepatocyte death remains highly relevant. Cell-free cryopreserved biological products contain peptides, cytokines, and growth factors and may provide cytoprotection. Of particular interest are placental and splenic extracts, as well as the secretome of mesenchymal cells. The aim of this study was to experimentally assess the hepatoprotective potential of cryopreserved placenta extract, cryopreserved spleen extract, and conditioned medium of mesenchymal stromal cells in rats with nimesulide-induced hepatopathy, based on cytolysis markers and the de Ritis ratio, in comparison with the reference drug Silibor.

The study was conducted on 42 rats randomized into 6 groups of 7 animals each. Hepatopathy was induced by intragastric administration of nimesulide at a dose of 80 mg/kg body weight daily for 5 days. Cryopreserved placenta extract, cryopreserved spleen extract, conditioned medium of mesenchymal stromal cells, or Silibor were administered on days 1, 3, 5, 7, and 9. On day 10, aminotransferase activity and the de Ritis ratio were determined.

It was found that nimesulide caused pronounced cytolysis: alanine aminotransferase activity increased to 2.39 ± 0.12 and aspartate aminotransferase activity to 2.80 ± 0.14 $\mu\text{mol/mL/h}$, compared with 1.06 ± 0.13 and 1.51 ± 0.11 , respectively, in intact animals ($p < 0.001$). Silibor reduced alanine aminotransferase activity to 1.84 ± 0.14 ($p = 0.012$), whereas the decrease in aspartate aminotransferase activity was not statistically significant. Cryopreserved placenta extract reduced both enzymes to 1.37 ± 0.15 and 1.79 ± 0.27 ; cryopreserved spleen extract, to 1.57 ± 0.12 and 1.89 ± 0.12 ; and conditioned medium of mesenchymal stromal cells, to 1.39 ± 0.13 and 1.49 ± 0.10 (all $p < 0.001$ – 0.005 vs control). Compared with Silibor, the cell-free agents provided a more profound normalization, while conditioned medium showed the most complete restoration of aspartate aminotransferase activity, which is consistent with a broader effect on intracellular damage. On day 10, the de Ritis ratio generally did not differ significantly between the groups.

Thus, the present study demonstrated that nimesulide reliably induces hepatocellular injury with increased aminotransferase activity. Silibor provides moderate cytoprotection, predominantly with respect to alanine aminotransferase. Cell-free cryopreserved agents reduce cytolysis markers more markedly, while conditioned medium of mesenchymal stromal cells demonstrates the most complete restoration of aspartate aminotransferase activity and may represent a promising therapeutic platform.

Key words: cryopreservation, placental cryoextract, mesenchymal stromal cells, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide, hepatoprotection, cytolysis.

Вступ. Лікарсько-індуковані ураження печінки (ЛПУП; англ. *drug-induced liver injury*, DILI) залишаються однією з найскладніших проблем сучасної клінічної фармакології та гепатології, оскільки поєднують високу клінічну варіабельність, відсутність «одного» специфічного діагностичного тесту та потенційно тяжкі наслідки – від транзиторних біохімічних відхилень до гострої печінкової недостатності. У клінічній практиці ЛПУП розглядають як діагноз виключення: підозра виникає при появі від-

хилень у печінкових пробах або ознак печінкової дисфункції на тлі прийому препарату/трав'яних чи дієтичних добавок і потребує виключення альтернативних етіологій (вірусні гепатити, автоімунні ураження, алкогольне ураження печінки, обструкція жовчних шляхів тощо) [1, 2]. У більшості випадків базовою стратегією менеджменту є негайне припинення підозрюваного агента та підтримувальна терапія; у життєзагрозливих ситуаціях може розглядатися трансплантація печінки, однак рішення потребує

зважування ризиків самої трансплантації та довічної імуносупресії [3, 4].

Окрему клінічну та соціально-медичну вагу має гепатотоксичність нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), що залишаються одними з найчастіше призначуваних препаратів для контролю болю та запалення. Для «типових» НПЗЗ характерне переважання ідіосинкратичного механізму ушкодження печінки: подія трапляється рідко, є непередбачуваною, не має чіткої дозозалежності, а фенотип ураження може варіювати. На цьому тлі особливу увагу привертає *німесулід (НІМ)* – переважно селективний інгібітор циклооксигенази-2 (циклооксигеназа-2, ЦОГ-2), який завдяки вираженій аналгетичній та протизапальній активності використовується для короткотривалого лікування гострого болю. Водночас клінічні спостереження та реєстрові дані описують НІМ-індуковане ураження печінки (НІМ-індуковане ЛІУП) як фенотип, що часто має гепатоцелюлярний характер і може асоціюватися з розвитком гострої печінкової недостатності та летальними наслідками; показово, що тяжкі випадки можливі навіть при відносно короткій тривалості експозиції [5, 6]. З огляду на поширеність застосування НПЗЗ та клінічну значущість потенційних ускладнень, пошук підходів до про-

філактики та корекції НПЗЗ-індукованої гепатопатії залишається актуальним завданням експериментальної фармакології.

Патогенез ЛІУП є мультифакторним (рис. 1) і включає взаємодію метаболічних, мітохондріальних, оксидативних та імунозапальних ланок. Узагальнено, ЛІУП класифікують як пряму (внутрішню) гепатотоксичність, ідіосинкратичну та імуноопосередковану (непряму), тоді як за біохімічним профілем виділяють гепатоцелюлярний, холестатичний або змішаний тип ушкодження. У механістичному сенсі ключові події включають мітохондріальну дисфункцію, надмірне утворення активних форм кисню (активні форми кисню, АФК), виснаження аденозинтрифосфату (аденозинтрифосфат, АТФ), посилення апоптозу та/або некрозу, порушення гомеостазу жовчних кислот/ушкодження жовчних проток, що зрештою призводить до загибелі гепатоцитів і формування клініко-біохімічних фенотипів ЛІУП [3]. Саме тому в експериментальних моделях НПЗЗ-індукованої гепатопатії інформативними маркерами раннього цитолізу є активність аланінамінотрансферази (аланінамінотрансфераза, АлАт) та аспартатамінотрансферази (аспартатамінотрансфераза, АсАт), а для фенотипування типу ушкодження в клінічних і трансляцій-

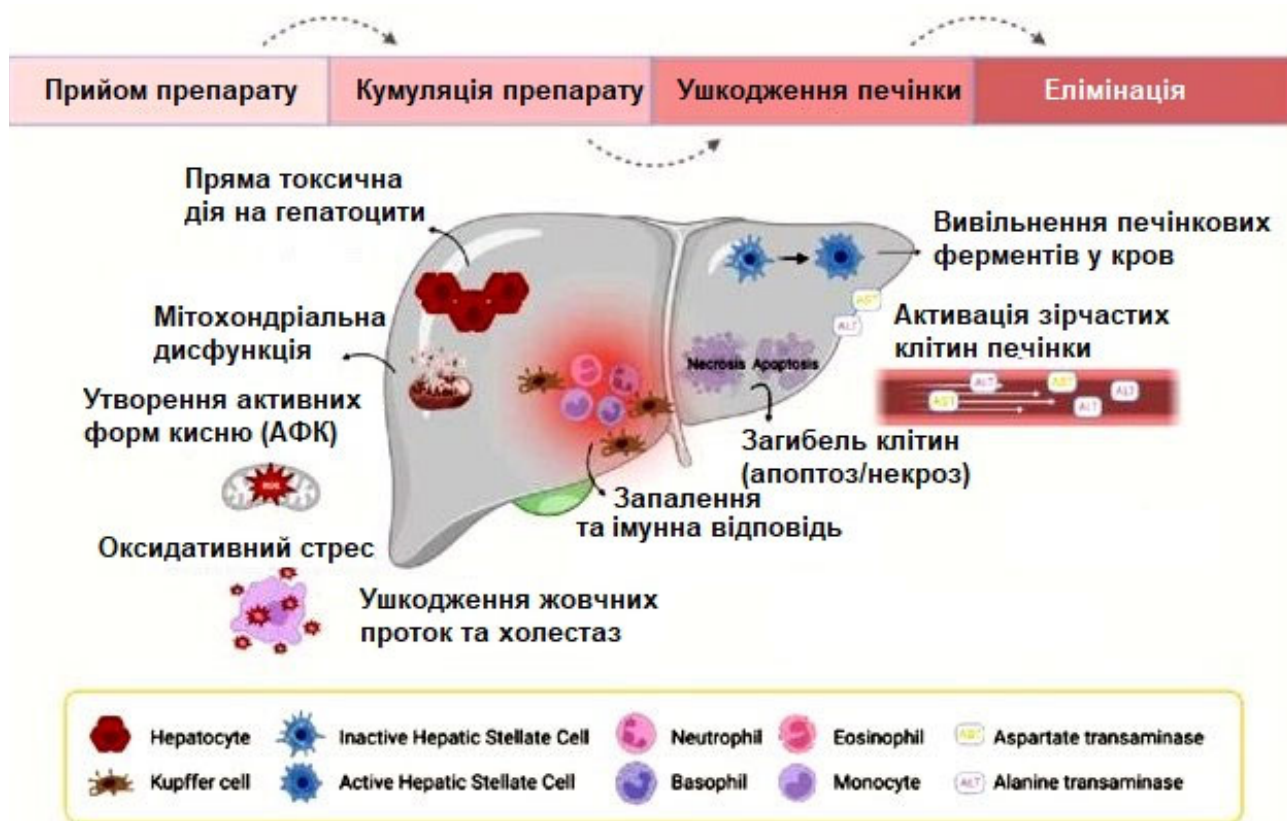


Рис. 1. Патогенез лікарсько-індукованих уражень печінки [3]

них підходах застосовують R-співвідношення (R-співвідношення = (АлАт/верхня межа норми)/(лужна фосфатаза/верхня межа норми)), де $R \geq 5$ відповідає гепатоцелюлярному типу, $R \leq 2$ – холестатичному, а $2 < R < 5$ – змішаному [3].

У клінічному контексті важливо, що специфічної «універсальної» терапії ЛПУП, окрім відміни причинного агента, не існує, а доказова база для багатьох фармакологічних втручань є обмеженою або залежить від етіологічного підтипу (наприклад, ацетамінофен-асоційоване ураження печінки має власні протоколи антидотної терапії). Саме тому пошук нових гепатопротекторних стратегій, здатних впливати на кілька ключових патогенетичних ланок одночасно (оксидативний стрес, запалення, апоптоз/некроз, регенерація), є виправданим як з позиції фундаментальної патофізіології, так і з позиції практичної трансляції результатів експерименту.

Перспективним підходом у цьому напрямі є використання безклітинних біологічних продуктів, що містять пул біологічно активних молекул (пептиди, цитокіни, фактори росту, позаклітинні везикули тощо) та потенційно здатні реалізувати комплексний цитопротекторний ефект. Нашу увагу привернули три типи (рис. 2) безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів (БКБЗ): кріоекстракт плаценти (КЕП), кріоекстракт селезінки (КЕС) та кондиціоноване середовище мезенхімальних стромальних клітин (КС-МСК). Концептуально ці засоби можуть впливати на ключові ланки ЛПУП: зменшувати оксидативний стрес, обмежувати прозапальні каскади, підвищувати клітинну стійкість до ушкоджуючих стимулів і сприяти відновленню тканини печінки.

Зокрема, плацентарні екстракти (включно з різними типами плацентарних біопрепаратів)

у сучасних роботах розглядаються як потенційно гепатопротекторні завдяки антиоксидантним та протизапальним ефектам, зменшенню апоптозу/некрозу гепатоцитів і стимуляції регенераторних процесів у печінковій тканині [7, 8, 9, 10]. Це створює логічне підґрунтя для експериментальної оцінки КЕП як засобу, здатного знижувати вираженість цитолізу при медикаментозній гепатопатії. Для КЕС теоретично значущою є імуномодулююча складова, оскільки імунні реакції (особливо при ідіосинкратичних фенотипах) можуть визначати тяжкість та перебіг ЛПУП; у цьому контексті імуноопосередкований компонент ушкодження розглядається як один із ключових сценаріїв ЛПУП, коли імунна відповідь хазяїна спричиняє ураження печінки після експозиції до препарату [3, 11, 12]. Водночас найбільш динамічною та доказово насиченою сферою є безклітинні продукти МСК. Показано, що значна частина терапевтичних ефектів МСК опосередковується їх секретомом і позаклітинними везикулами, які можуть модулювати запалення та репаративні процеси; оглядові дані щодо застосування секретому МСК при ураженнях печінки підкреслюють потенціал цього підходу як «клітинно-вільної» альтернативи, з акцентом на протизапальні та регенераторні механізми [12, 13, 14]. Тому КС-МСК у моделі НПЗ3-індукованої гепатопатії є логічним кандидатом для оцінки як потенційно найбільш «мультицільового» цитопротектора.

Отже, актуальність дослідження зумовлена:

(1) клінічною значущістю ЛПУП як проблеми безпеки фармакотерапії та потенційної причини тяжкої печінкової дисфункції [3],

(2) наявністю повідомлень про серйозні випадки НІМ-індукованого ураження печінки з ризиком гострої печінкової недостатності [5],

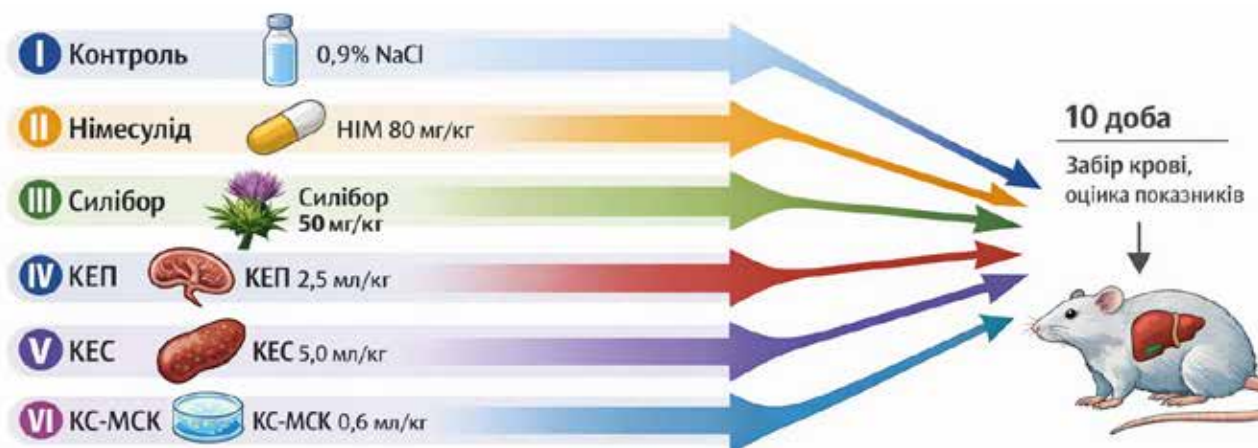


Рис. 2. Схема постановки експерименту та збору матеріалу у моделі НІМ-індукованої гепатопатії

(3) мультифакторним патогенезом ЛУП, що включає мітохондріальну дисфункцію, АФК-залежний оксидативний стрес, апоптоз/некроз та порушення жовчнокислотного гомеостазу [3],

(4) перспективністю БКБЗ як платформи для комплексної цитопротекції та потенційної регенеративної підтримки печінкової тканини [7].

У сукупності це формує підґрунтя для експериментального вивчення гепатопротекторної (цитопротекторної) активності КЕП, КЕС і КС-МСК у моделі НІМ-індукованої гепатопатії з оцінкою маркерів цитолізу та узагальненням їх потенціалу як перспективних коригуючих засобів при НІЗЗ-індукованих ураженнях печінки.

Мета дослідження – експериментально оцінити цитопротекторний (гепатопротекторний) потенціал кріоекстракту плаценти (КЕП), кріоекстракту селезінки (КЕС) та кондиціонованого середовища мезенхімальних стромальних клітин (КС-МСК) у щурів із німесулід (НІМ)-індукованою гепатопатією за показниками цитолізу (АлАт, АсАт) та коефіцієнта де Рітіса, порівняно з референс-препаратом силібором.

Матеріали і методи дослідження. У дослідженні застосовували три типи безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів (БКБЗ): кріоекстракт плаценти (КЕП), кріоекстракт селезінки (КЕС) та кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК). Кожен із препаратів отримували за стандартизованими біотехнологічними протоколами з дотриманням вимог асептики, біобезпеки та кріозбереження, що гарантувало збереження біологічної активності низькомолекулярних пептидів, цитокінів, факторів росту та інших функціонально значущих компонентів.

Експериментальні дослідження проведено на 42 щурах-самцях масою 200–220 г, рандомізованих на 6 груп (табл. 1) по 7 тварин. Всі експериментальні дослідження проведено згідно вимог належної лабораторної практики «GLP» (*Good Laboratory Practice*), 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 Міністерства охорони здоров'я 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» та ін.). Дослідження схвалене Комісією з питань етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна МОН України (витяг з протоколу № 2/3 від 10 грудня 2025 р.).

У якості референс-препарату застосовували силібор («Силібор 35», ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"», Україна) – стандартизований рослинний екстракт із насіння розторопші плямистої (*Silybum marianum*) [15, 16]. Силібор вводили в/шл у дозі 50 мг/кг 1, 3, 5, 7 та 9 дні (усього 5 введень) [17, 18]. На 5, 7, та 9 дні експерименту референс-препарат силібор вводили нарізно з досліджуваним НІЗЗ – за 60 хв до НІМ.

Для моделювання НІЗЗ-індукованої гепатопатії внутрішньошлунково (в/шл) 1 р/д вводили НІМ (ПАТ «Лубнифарм», м. Лубни, Полтавська обл., Україна) у дозі 80 мг/кг маси тіла щоденно протягом 5 днів [23]. Досліджувані БКБЗ (КЕП,

Таблиця 1

Розподіл експериментальних тварин за групами та умовами моделювання і лікування НІМ-індукованої гепатопатії (N=42)

Група	n	Умови експерименту
I	7	інтактні щури, яким на 1, 3, 5, 7 та 9 дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг маси тіла щура [19];
II	7	щури зі змодельованою НІМ-індукованою гепатопатією без лікування (контрольна група), яким на 1, 3, 5, 7 та 9 дні в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг [19];
III	7	щури зі змодельованою НІМ-індукованою гепатопатією, яким на 1, 3, 5, 7 та 9 дні експерименту в/шл вводили референс-препарат силібор у дозі 50 мг/кг [17];
IV	7	щури зі змодельованою НІМ-індукованою гепатопатією, яким на 1, 3, 5, 7 та 9 дні експерименту в/м вводили КЕП у дозі 2,5 мл/кг [20];
V	7	щури зі змодельованою НІМ-індукованою гепатопатією, яким на 1, 3, 5, 7 та 9 дні експерименту в/м вводили КЕС у дозі 5,0 мл/кг [21];
VI	7	щури зі змодельованою НІМ-індукованою гепатопатією, яким на 1, 3, 5, 7 та 9 дні експерименту в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг [22]

КЕС та КС-МСК) вводили через день у лікувально-профілактичному режимі (рис. 3) – двічі до початку введення НІМ та тричі нарізно з НІМ (за 60 хв до введення НІМ), відповідно на 1, 3, 5, 7 та 9 дні (усього 5 введень).

На 10 добу тварин виводили з експерименту шляхом декапітації [24], після чого відбирали змішану венозно-артеріальну кров у центрифужні пробірки, сироватку виділяли центрифугуванням протягом 15 хв при 3000 об/хв.

Активність аланінамінотрансферази (АлАт) визначали методом Reitman S. & Frankel S., що базується на реакції L-аланіну з 2-оксоглутаратом та спектрофотометричному визначенні динітрофенілгідрозонів при $\lambda = 530$ нм. Об'єкт та одиниці вимірювання: сироватка крові – мкмоль/(мл×год) [25].

Активність аспартатамінотрансферази (АсАт) визначали тим самим методом, використовуючи L-аспарагінову кислоту як субстрат. Розраховували коефіцієнт де Рітиса = АсАт/АлАт. Об'єкт та одиниці вимірювання: сироватка крові – мкмоль/(мл×год) [25].

Методи статистичної обробки. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили із застосуванням програмного пакета «Microsoft Office Excel», що забезпечувало первинну обробку даних, розрахунок основних параметрів варіаційної статистики та побудову графіків для візуалізації результатів. Характер розподілу вибірок оцінювали за допомогою W-критерію Шапіро-Вілка (*Shapiro-Wilk test*, $n < 50$), який вважається найбільш чутливим для невеликих вибірок та

дозволяє визначати відповідність емпіричних даних закону нормального розподілу. Однорідність дисперсій перевіряли за критерієм Левена (*Levene's test*). У разі підтвердження нормальності розподілу відмінності між незалежними вибірками визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента, який дає змогу оцінити середні значення та їх відмінності з урахуванням стандартної похибки. Рівень статистичної вірогідності результатів визначали за загальноприйнятими значеннями: $p < 0,05$. Результати з нормальним розподілом наводили у вигляді $M \pm m$ (середнє значення \pm стандартна похибка середнього; $M \pm SE$) із зазначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). Для графічної ілюстрації отриманих результатів застосовували «шухлядові» діаграми з «вусами» (*box-and-whiskers plots*) [26, 27].

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження активності амінотрансфераз показало чітку динаміку розвитку цитолітичних процесів у щурів під впливом НІМ та дало змогу оцінити гепатопротекторний потенціал БКБЗ. У інтактних тварин показники АлАт та АсАт були стабільними: відповідно $1,06 \pm 0,13$ мкмоль/(мл×год) (95%ДІ: 0,81–1,31) і $1,51 \pm 0,11$ мкмоль/(мл×год) (95%ДІ: 1,31–1,72), що свідчить про відсутність ушкодження мембран гепатоцитів (табл. 2). Коефіцієнт де Рітиса становив $1,57 \pm 0,22$, відображаючи фізіологічний баланс між двома ферментами (рис. 4).

Введення НІМ у контрольній групі викликало різке зростання активності амінотрансфераз, що підтверджувало розвиток вираженого



Рис. 3. Дизайн дослідження гепатопротективної активності БКБЗ на моделі НІМ-індукованої гепатопатії

Таблиця 2
Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та силібору на активність амінотрансфераз у сироватці крові шурів з НІМ-індукованою гепатопатією, мкмоль / (мл × год), (M ± m (95% ДІ) або Me [LQ; UQ], n=42)

Досліджувані показники, одиниці вимірювання	Умови експерименту					
	I (1) група	II (2) група	III (3) група	IV (4) група	V (5) група	VI (6) група
	Інтактні шури	Контроль (НІМ)	НІМ + силібор	НІМ + КЕП	НІМ + КЕС	НІМ + КС-МСК
n	7	7	7	7	7	7
АлАт, мкмоль / (мл × год)	1,06±0,13 (95 % ДІ: 0,81–1,31)	2,39±0,12 (95 % ДІ: 2,14–2,63) p1<0,001 [125,7%]	1,84±0,14 (95 % ДІ: 1,58–2,11) p2=0,012 [22,8%]	1,37±0,15 (95 % ДІ: 1,09–1,66) p2<0,001 [42,5%] p3=0,036 [25,6%]	1,57±0,12 (95 % ДІ: 1,34–1,80) p2<0,001 [34,1%] p3=0,2 [15,1%]	1,39±0,13 (95 % ДІ: 1,13–1,64) p2<0,001 [41,9%] p3=0,03 [24,8%]
АсАт, мкмоль / (мл × год)	1,51±0,11 (95 % ДІ: 1,31–1,72)	2,80±0,14 (95 % ДІ: 2,53–3,07) p1<0,001 [84,9%]	2,31±0,20 (95 % ДІ: 1,91–2,71) p2=0,07 [17,3%]	1,79±0,27 (95 % ДІ: 1,26–2,31) p2=0,005 [36,2%] p3=0,1 [22,8%]	1,89±0,12 (95 % ДІ: 1,64–2,13) p2<0,001 [32,7%] p3=0,098 [18,5%]	1,49±0,10 (95 % ДІ: 1,29–1,68) p2<0,001 [46,9%] p3=0,003 [35,8%]

Примітки.

p₁ – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;

[%] – значення розбіжностей показників у відсотках;

Індексами _{1, 2, 3} вказано номер групи, з показниками якої проведено зрівняння.

цитолізу. АлАт підвищився більш ніж удвічі – до $2,39 \pm 0,12$ мкмоль/(мл×год) (95%ДІ: 2,14–2,63), що перевищувало інтактні значення на 125,7% ($p < 0,001$). АсАт зріс до $2,80 \pm 0,14$ мкмоль/(мл×год) (95%ДІ: 2,53–3,07), що на 84,9% перевищувало рівень інтактних ($p < 0,001$). Водночас коефіцієнт де Рітіса знизився до $1,19 \pm 0,08$ (95%ДІ: 1,04–1,35), але статистично значущої різниці відносно інтактних тварин не виявлено ($p > 0,05$). Така динаміка вказує, що гепатопатія, індукована НІМ, характеризувалася переважанням цитолізу з істотним ушкодженням мембран та виходом ферментів у кров.

Застосування силібору сприяло частковій нормалізації цитолітичних процесів. АлАт у цій групі становив $1,84 \pm 0,14$ мкмоль/(мл×год) (95%ДІ: 1,58–2,11), що було на 22,8% нижче від контролю ($p = 0,012$). АсАт знизився до $2,31 \pm 0,20$ мкмоль/(мл×год) (95%ДІ: 1,91–2,71), однак статистична значущість не досягнута ($p = 0,07$).

Коефіцієнт де Рітіса (див. рис. 4) дорівнював $1,35 \pm 0,24$ (95%ДІ: 0,88–1,83), що на 13,8% перевищувало контроль, проте без достовірності

($p > 0,05$). Це свідчить, що силібор знижував рівень цитолізу, проте ефект був помірним і не забезпечував повного відновлення показників.

Більш виражений захисний вплив продемонстрував КЕП. У групі щурів з НІМ, яким вводили КЕП, активність АлАт зменшилася до $1,37 \pm 0,15$ мкмоль/(мл×год) (95%ДІ: 1,09–1,66), що на 42,5% нижче від контролю ($p < 0,001$). АсАт дорівнював $1,79 \pm 0,27$ мкмоль/(мл×год) (95%ДІ: 1,26–2,31), тобто на 36,2% менше, ніж у контрольних щурів ($p = 0,005$). При цьому коефіцієнт де Рітіса склав $1,45 \pm 0,31$ (95%ДІ: 0,84–2,06), що на 21,5% перевищувало контрольні значення, однак достовірних відмінностей не спостерігалося ($p > 0,05$). Такі результати свідчать, що КЕП ефективно знижував рівень цитолізу, відновлюючи активність амінотрансфераз майже до рівня інтактних тварин.

Схожі закономірності виявлено у групі з НІМ, яким вводили КЕС. АлАт становив $1,57 \pm 0,12$ мкмоль/(мл×год) (95%ДІ: 1,34–1,80), що на 34,1% менше від контролю ($p < 0,001$). АсАт знизився до $1,89 \pm 0,12$ мкмоль/(мл×год)

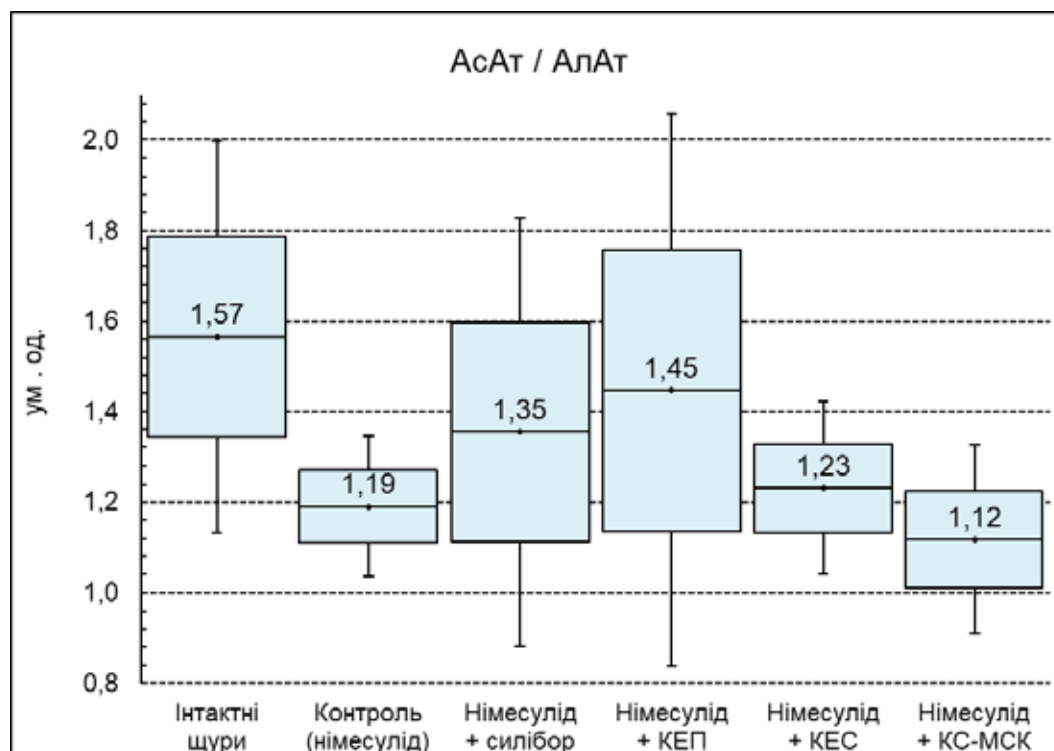


Рис. 4. Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та силібору на значення коефіцієнта де Рітіса (АсАт / АлАт) у крові щурів з НІМ-індукованою гепатопатією

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.

(95%ДІ: 1,64–2,13), що відповідало зменшенню на 32,7% ($p < 0,001$). Коефіцієнт де Рітіса дорівнював $1,23 \pm 0,10$ (95%ДІ: 1,04–1,42), тобто на 3,4% вище від контролю, без достовірних відмінностей ($p > 0,05$). Це підтверджує, що КЕС проявляв виразну цитопротекторну дію, хоча ефект щодо АсАт був дещо менш виражений порівняно з КЕП.

Найбільш значущі результати відзначалися у групі тварин, яким вводили КС-МСК. Активність АлАт у них знизилася до $1,39 \pm 0,13$ мкмоль/(мл×год) (95%ДІ: 1,13–1,64), що на 41,9% нижче від контролю ($p < 0,001$). АсАт дорівнював $1,49 \pm 0,10$ мкмоль/(мл×год) (95%ДІ: 1,29–1,68), що на 46,9% нижче від контролю ($p < 0,001$). Особливо важливо, що відновлення АсАт у цій групі було найповнішим серед усіх дослідних варіантів. Коефіцієнт де Рітіса складав $1,12 \pm 0,11$ (95%ДІ: 0,91–1,33), що відповідало зниженню на 6,2% відносно контролю, проте різниця не була статистично значущою ($p > 0,05$). Це свідчить, що КС-МСК мали найбільш потужний нормалізуючий ефект на активність амінотрансфераз, забезпечуючи мінімізацію проявів цитолізу.

Узагальнення даних табл. 2 дозволяє відзначити кілька ключових аспектів. По-перше, НІМ індукував значні цитолітичні зміни, що проявлялися зростанням АлАт і АсАт у 2–2,5 рази. По-друге, усі досліджувані засоби зменшували вираженість цитолізу, але їхня ефективність відрізнялася. Силібор мав помірний ефект, тоді як БКБЗ забезпечували більш глибоку нормалізацію. По-третє, КЕП та КЕС діяли переважно шляхом зниження АлАт і часткового відновлення АсАт, що відображає зменшення пошкодження мембран гепатоцитів. Найбільш виражений ефект виявлено у групі з КС-МСК, де відновлення АсАт було максимально близьким до інтактних тварин, що вказує на потужний протекторний потенціал цього засобу.

Аналіз отриманих даних дозволяє інтерпретувати відмінності між досліджуваними втручаннями не як просту «ступінь зниження» АлАт і АсАт, а як відображення різної глибини впливу на патогенетичні ланки НІМ-індукованого ушкодження печінки. Відомо, що при НІЗЗ-асоційованих фенотипах ЛІУП ключовими подіями виступають метаболічно-мітохондріальний стрес, АФК-залежне ушкодження мембран, порушення енергетичного гомеостазу та активація запальних каскадів, що можуть підтримувати цитоліз навіть після припинення прямого ушкоджуючого впливу препарату. На такій моделі зниження активності АлАт до рівнів, близьких

до інтактних, вірогідно вказує на ефективнішу стабілізацію плазматичних мембран гепатоцитів і зменшення проникності клітинних бар'єрів для ферментів, тоді як більш повне відновлення АсАт має додаткову механістичну вагу, оскільки може опосередковано відображати зниження мітохондріальної дисфункції та глибини внутрішньоклітинного ушкодження. Саме тому виразний ефект КС-МСК щодо АсАт при одночасному зменшенні АлАт слід трактувати як ознаку ширшого патогенетичного перекриття порівняно з іншими засобами, а не лише як «сильнішу гепатопротекцію» у вузькому сенсі.

З позицій трансляційної інтерпретації важливим є те, що в даному дослідженні застосовувався лікувально-профілактичний режим введення БКБЗ – двічі до експозиції НІМ та тричі нарізно з НІМ. Це створює передумови для реалізації двох взаємодоповнювальних механізмів: первинного підвищення резистентності гепатоцитів до ушкоджуючого стимулу та модифікації ранніх запально-оксидативних реакцій у фазі розгортання токсичного процесу. Отже, отриманий ефект БКБЗ є більш коректно інтерпретувати як сукупний результат цитопротекції та модуляції реакції на токсичний агент, що принципово відрізняється від «пізнього» відновлювального підходу й підкреслює профілактичний потенціал платформи безклітинних продуктів. З огляду на те, що специфічні фармакологічні антидоти для більшості ідіосинкратичних ЛІУП відсутні, саме раннє патогенетичне втручання, спрямоване на зниження амплітуди ушкодження, може мати найбільшу клінічну цінність, особливо у групах високого ризику або при необхідності короткотривалого застосування потенційно гепатотоксичних НІЗЗ.

Різностямованість впливу силібору та БКБЗ на АлАт і АсАт потребує поглибленого пояснення. Для силібору статистично значущий ефект зафіксовано щодо АлАт, тоді як щодо АсАт різниця не досягла порога значущості. Це може відображати те, що у межах даного дизайну та вибірки дія референс-препарату реалізувалася переважно на рівні мембраностабілізації та нейтралізації оксидативного стресу, тоді як вплив на мітохондріальний компонент ушкодження був недостатнім або потребував іншого часового вікна оцінки. Додатково слід враховувати, що АсАт має ширшу тканинну представленість, а її активність у крові може бути чутливою до не тільки печінкового, але й позапечінкового внеску, що в умовах експерименту здатне збільшувати дисперсію показника

та знижувати статистичну потужність. За таких умов відсутність значущості при $p=0,07$ не може розглядатися як доказ відсутності ефекту; радше це вказує на потребу уточнення дизайну (часові точки, обсяг вибірки, додаткові маркери ушкодження) для стабільнішого виявлення змін АсАт саме під впливом референс-препарату.

Відмінності між КЕП і КЕС можуть бути пов'язані з різною «функціональною доміантою» їх біоактивного складу. Плацентарні безклітинні продукти теоретично асоціюються з поєднанням антиоксидантних, протизапальних та про-регенераторних сигналів, здатних підвищувати клітинну толерантність до токсичного стресу та обмежувати апоптоз/некроз гепатоцитів. Імуномодулююча складова КЕС у контексті ЛУП є концептуально значущою, оскільки імуноопосередковані реакції можуть визначати тяжкість і тривалість перебігу медикаментозного ушкодження печінки, зокрема за рахунок активації вродженого імунітету, продукції прозапальних цитокінів і вторинного ушкодження гепатоцитів. Однак у гострому експериментальному вікні, коли провідним тригером виступає токсичний стрес і метаболічна дисфункція, перевага може належати засобам, що більшою мірою впливають на мітохондріально-оксидативні механізми, ніж на віддалені імунні сценарії. Це узгоджується з тим, що КЕП продемонстрував статистично значущу перевагу щодо АлАт порівняно із силібором ($p=0,036$), тоді як для КЕС такої відмінності не виявлено ($p=0,2$). У межах доказової логіки це може свідчити, що саме компоненти КЕП ефективніше обмежували первинний цитозольний витік ферментів, тоді як КЕС, хоча й знижував ферментемію порівняно з контролем, міг реалізовувати ефект через інші ланки або з меншою інтенсивністю в ранній фазі ушкодження.

Найбільш концептуально значущим є профіль КС-МСК, для якого зафіксовано найбільше зниження АсАт ($p<0,001$ порівняно з контролем) та статистично значущу перевагу щодо АсАт порівняно із силібором ($p=0,003$). У контексті сучасних уявлень про «клітинно-вільні» ефекти МСК, їх секретом і позаклітинні везикули здатні модулювати запалення, пригнічувати надмірну активацію макрофагів, зменшувати оксидативний стрес та підтримувати регенераторні програми в ушкодженій тканині. Саме багатоконпонентність впливу може пояснювати, чому при КС-МСК нормалізація АсАт була найбільш повною: зменшення мітохондріального стресу та вторинного некрозу є більш імовірним при втручанні, що

одночасно впливає на кілька патогенетичних каскадів, ніж при переважно антиоксидантній або мембраностабілізуючій дії одного доміантного механізму. При цьому відсутність статистично значущих змін коефіцієнта де Рітиса в усіх групах корекції не слід розцінювати як суперечність; радше це відображає те, що коефіцієнт де Рітиса у даній моделі є менш чутливим інтегральним індикатором, ніж абсолютні значення АлАт і АсАт, а також те, що паралельне зниження обох ферментів може зберігати відношення близьким до контрольних значень. У такому разі інтерпретація має фокусуватися на профілі змін кожного ферменту окремо та на доказово підтверджених порівняннях між групами.

Клінічна релевантність виявлених ефектів полягає в тому, що зменшення активності АлАт і АсАт у межах експерименту може розглядатися як сурогат зниження інтенсивності гепатоцелюлярного ушкодження та потенційного ризику прогресування дисфункції при медикаментозному навантаженні. Принципово важливо, що БКБЗ у представленому режимі введення демонстрували ефект, який не поступався референс-препарату, а в окремих порівняннях мав статистично підтвержені переваги. Це створює підґрунтя для подальшого обґрунтування БКБЗ як потенційних засобів корекції або профілактики НПЗЗ-асоційованих гепатопатій у ситуаціях, коли зменшення ушкодження печінки є критично важливим для безпеки аналгетичної терапії. Водночас для трансляції результатів необхідно враховувати, що модель відтворює експериментальний сценарій високодозової експозиції НІМ, який може не повністю відповідати клінічним патернам ідіосинкратичних ЛУП у людини, де ключову роль відіграють індивідуальні фактори ризику, генетична схильність та взаємодії з супутніми станами. Тому узагальнення висновків на клінічну практику потребує обережності та подальшої верифікації в інших моделях та на розширеному наборі кінцевих точок.

Окремо слід підкреслити обмеження, які визначають інтерпретаційну «рамку» отриманих даних. По-перше, оцінка гепатопротекції ґрунтувалася на маркерах цитолізу (АлАт, АсАт) та коефіцієнті де Рітиса, що є валідними, але не вичерпними показниками ушкодження печінки; відсутність показників холестазу, оксидативного стресу, запальної активації та морфологічної верифікації обмежує можливість прямого механістичного висновку щодо провідних ланок, на які впливали БКБЗ. По-друге,

одиночна часова точка забору матеріалу (10 доба) не дозволяє відстежити часову динаміку піку ушкодження та швидкість відновлення, що має значення для розмежування «профілактичного» та «репаративного» компонентів ефекту. По-третє, при $n=7$ у групі навіть помірна міжіндивідуальна варіабельність може змінювати рівень статистичної визначеності для окремих порівнянь, що частково пояснює прикордонні значення p у деяких аналізах. Отже, подальші дослідження доцільно спрямувати на включення морфологічного підтвердження ушкодження, розширення біохімічного профілю (маркерів холестази та оксидативного стресу), а також на багатоточковий дизайн із оцінкою ранньої та пізньої фаз відповіді.

Таким чином, отримані результати доводять, що БКБЗ мають суттєвий гепатопротекторний ефект при НІМ-індукованій гепатопатії, причому КС-МСК демонструють найвищу ефективність у зниженні цитолітичних процесів, тоді як КЕП

і КЕС також проявляють значні, але дещо слабші ефекти. Це створює передумови для подальшого застосування БКБЗ як перспективних коригуючих засобів у комплексній терапії гепатотоксичності НІПЗЗ.

Висновки. Введення німесулідів достовірно індукувало гепатоцелюлярний тип ушкодження з вираженим цитолізом: активність АлАт і АсАт у контрольних тварин була суттєво вищою за інтактні значення ($p<0,001$), що підтверджує адекватність моделі. Референсний препарат силібор забезпечував помірну цитопротекцію, переважно за рахунок зниження АлАт ($p=0,012$), тоді як вплив на АсАт був менш визначеним. Натомість безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби демонстрували більш глибоку нормалізацію маркерів цитолізу ($p<0,001-0,005$). Найпереконливіший профіль ефективності мав КС-МСК, який забезпечував максимальне відновлення АсАт і загалом найповнішу мінімізацію проявів цитолізу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Chalasani N. P., Maddur H., Russo M. W., Wong R. J., Reddy K. R.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol.* 2021. Vol. 116, No. 5. P. 878–898. DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001259>.
2. Кошурба І. В., Гладких Ф. В., Лядова Т. І., Чиж М. О. Гепатопротекція: інноваційні стратегії та клінічні перспективи біотехнологічних підходів: монографія. Вінниця: Твори, 2025. 176 с. DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.1>.
3. Ozturk N. B., Uskudar E., Toruner M. D., Simsek C., Gurakar A. Drug-induced liver injury: Diagnosis, management and the role of liver transplantation. *Hepatol Forum.* 2024. Vol. 6, No. 2. P. 72–76. DOI: <https://doi.org/10.14744/hf.2024.2024.0003>.
4. Гладких Ф. В., Белочкіна І. В., Кошурба І. В., Чиж М. О. Сучасна гепатопротекція: нарративний огляд існуючих підходів та перспективи використання біотехнологічних препаратів. *Сучасні медичні технології.* 2023. № 3(58). С. 58–65. DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(58\).2023.9](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(58).2023.9).
5. Bessone F., Hernandez N., Mendizabal M., Ridruejo E., Gualano G., Fassio E., Peralta M., Fainboim H., Anders M., Tanno H., Tanno F., Parana R., Medina-Caliz I., Robles-Diaz M., Alvarez-Alvarez I., Niu H., Stephens C., Colombato L., Arrese M., Reggiardo M. V., Ono S. K., Carrilho F., Lucena M. I., Andrade R. J. Serious liver injury induced by Nimesulide: an international collaborative study. *Arch Toxicol.* 2021. Vol. 95, No. 4. P. 1475–1487. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03000-8>.
6. Гладких Ф. В. Нестероїдні протизапальні засоби: терапевтичні та небажані ефекти, шляхи їх оптимізації: монографія. Вінниця: Твори, 2022. 216 с. DOI: <https://doi.org/10.46879/2022.1>.
7. Shen L. H., Fan L., Zhang Y., Zhu Y. K., Zong X. L., Peng G. N., Cao S. Z. Protective Effect and Mechanism of Placenta Extract on Liver. *Nutrients.* 2022. Vol. 14, No. 23. Art. 5071. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14235071>.
8. Кошурба І. В., Гладких Ф. В., Чиж М. О., Марченко М. М., Кошурба Ю. В., Грішин В. Б. Статеві відмінності впливу противиражкових засобів та кріоекстракту плаценти на інтенсивність перекисного окислення ліпідів та активність антиоксидантної системи за експериментального гепатиту та етанол-індукованого цирозу. *Клінічна та профілактична медицина.* 2023. № 4(26). С. 104–115. DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(26\).2023.15](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(26).2023.15).
9. Кошурба І. В., Гладких Ф. В., Чиж М. О., Белочкіна І. В., Рубльова Т. В. Гепатотропні ефекти трикомпонентної противиражкової терапії та кріоекстракту плаценти: роль статевих чинників у ліпопероксидації. *Фізіологічний журнал.* 2022. Т. 68, № 5. С. 25–32. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz68.05.025>.
10. Чиж М. О., Гальченко С. Є., Гладких Ф. В., Бизов В. В., Рогоза Л. А., Белочкіна І. В., Слета І. В. Безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби: технологія отримання та визначення складу: монографія. Вінниця: Твори, 2024. 264 с. DOI: <https://doi.org/10.46879/2024.1>.
11. Чиж М., Гальченко С. Є., Гладких Ф. В., Лядова Т. І., Бизов В. В., Рогоза Л. А., Беспалова І. Г., Белочкіна І. В., Слета І. В., Матвеєнко М. С., Кошурба І. В., Глоба В. Ю. Метаболічні, регенеративні та імунологічні властивості водно-сольових екстрактів кріоконсервованих тканин: монографія. Вінниця: Твори, 2025. 296 с. DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.5>.
12. Chinnici C. M., Russelli G., Bulati M., Miceli V., Gallo A., Busà R., Tinnirello R., Conaldi P. G., Iannolo G. Mesenchymal stromal cell secretome in liver failure: Perspectives on COVID-19 infection treatment. *World J Gastroenterol.* 2021. Vol. 27, No. 17. P. 1905–1919. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i17.1905>.

13. Гладких Ф. В. Мезенхімальні стовбурові клітини: екзосоми та кондиціоновані середовища як інноваційні стратегії у лікуванні хворих на аутоімунні захворювання. *Клінічна та профілактична медицина України*. 2023. № 6(28). С. 121–130. DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2023.15>.
14. Гладких Ф. В. Перспективи застосування імуномодуляторів у лікуванні хворих на аутоімунних захворювань: фокус на екстракти біологічних тканин (кріоекстракт плаценти та кріоекстракт селезінки). *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2023. № 4. С. 29–46. DOI: <https://doi.org/10.37321/immunology.2023.4-04>.
15. Чекман І. С., Поготова Г. А., Небесна Т. Ю. та ін. Квантово-фармакологічне дослідження антиоксидантних властивостей силімарину. *Український біофармацевтичний журнал*. 2014. № 2. С. 24–8.
16. Avelar C. R., Pereira E. M., Farias Costa P. R., Jesus R. P., Oliveira L. P. M. Effect of silymarin on biochemical indicators in patients with liver disease: systematic review with meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol. 23, No. 27. P. 5004–17. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i27.5004>.
17. Шанайда М. І., Олещук О. М., Лихацький П. Г., Кернична І. З. Дослідження гепатопротекторної активності рідкого екстракту трави Чаберу садового при тетрахлорметановому гепатиті. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 2. С. 91–7. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.2.7899>.
18. Кошурба І. В. Дослідження впливу кріоекстракту плаценти на процеси цитолізу та перекисного окислення ліпідів за СС14-індукованого ураження печінки. *Сучасні медичні технології*. 2022. № 54(3). С. 46–54. DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(54\).2022.9](https://doi.org/10.34287/MMT.3(54).2022.9).
19. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / ред. О. В. Стефанов. Київ: Авіцена, 2001. 527 с. Режим доступу: <https://pubmed.com.ua/xmlui/handle/123456789/77>
20. Шепітько В. І. Структурно-функціональні показники кріоконсервованої печінки і вплив її трансплантації на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів: дис.: д. мед. н.: спец. 14.01.35 – Кріомедицина. Харків, 2004. 326 с. Режим доступу: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0504U000610/>
21. Беспалова І. Г. Пептидний склад та біологічна дія екстрактів кріоконсервованих фрагментів селезінки свиней та шкіри поросят: дис.: к. біол. н.: спец. 03.00.19 – Кріобіологія. Харків, 2016. 162 с. Режим доступу: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0416U004539/>
22. Гладких Ф. В. Оцінка впливу кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та кріоекстрактів біологічних тканин на прояви цитолітичного синдрому при експериментальному аутоімунному гепатиті. *Одеський медичний журнал*. 2024. № 6(191). С. 45–50. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-8>.
23. Singh B. K., Tripathi M., Chaudhari B. P., Pandey P. K., Kakkar P. Natural terpenes prevent mitochondrial dysfunction, oxidative stress and release of apoptotic proteins during nimesulide-hepatotoxicity in rats. *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No. 4. e34200. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034200>.
24. American Veterinary Medical Association. AVMA guidelines for the euthanasia of animals: 2020 edition. Schaumburg (IL): AVMA, 2020. 121 p. Режим доступу: <https://www.avma.org/sites/default/files/2020-02/Guidelines-on-Euthanasia-2020.pdf>
25. Reitman S., Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *American Journal of Clinical Pathology*. 1957. Vol. 28, No. 1. P. 56–63.
26. Zar J. H. Biostatistical analysis. 5 ed. Englewood: Prentice-Hall, 2014. 960 p.
27. 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. Vol. 9, No. 5. P. 157–63.

REFERENCES

1. Chalasani, N. P., Maddur, H., Russo, M. W., Wong, R. J., & Reddy, K. R. (2021). ACG clinical guideline: Diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *American Journal of Gastroenterology*, 116(5), 878–898. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001259>
2. Koshurba, I. V., Hladkykh, F. V., Liadova, T. I., & Chyzh, M. O. (2025). *Hepatoproteksiia: innovatsiini stratehii ta klinichni perspektyvy biotekhnolohichnykh pidkhodiv* (Hepatoprotection: Innovative strategies and clinical prospects of biotechnological approaches). Vinnytsia: Tvory. <https://doi.org/10.46879/2025.1>
3. Ozturk, N. B., Uskudar, E., Toruner, M. D., Simsek, C., & Gurakar, A. (2024). Drug-induced liver injury: Diagnosis, management and the role of liver transplantation. *Hepatology Forum*, 6(2), 72–76. <https://doi.org/10.14744/hf.2024.2024.0003>
4. Hladkykh, F. V., Bielochkina, I. V., Koshurba, I. V., & Chyzh, M. O. (2023). Suchasna hepatoproteksiia: naratyvnyi ohliad isnuuichnykh pidkhodiv ta perspektyvy vykorystannia biotekhnolohichnykh preparativ (Modern hepatoprotection: Narrative review and prospects of biotechnological drugs). *Suchasni medychni tekhnolohii*, (3), 58–65. [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(58\).2023.9](https://doi.org/10.34287/MMT.3(58).2023.9)
5. Bessone, F., Hernandez, N., Mendizabal, M., Ridruejo, E., Gualano, G., Fassio, E., Peralta, M., Fainboim, H., Anders, M., Tanno, H., Tanno, F., Parana, R., Medina-Caliz, I., Robles-Diaz, M., Alvarez-Alvarez, I., Niu, H., Stephens, C., Colombato, L., Arrese, M., Reggiardo, M. V., Ono, S. K., Carrilho, F., Lucena, M. I., & Andrade, R. J. (2021). Serious liver injury induced by nimesulide: An international collaborative study. *Archives of Toxicology*, 95(4), 1475–1487. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03000-8>
6. Hladkykh, F. V. (2022). *Nesteroidni protyzapalni zasoby: terapevtychni ta nebazhani efekty, shliakhy yikh optymizatsii* (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Therapeutic and adverse effects and ways of optimization). Vinnytsia: Tvory. <https://doi.org/10.46879/2022.1>
7. Shen, L. H., Fan, L., Zhang, Y., Zhu, Y. K., Zong, X. L., Peng, G. N., & Cao, S. Z. (2022). Protective effect and mechanism of placenta extract on liver. *Nutrients*, 14(23), 5071. <https://doi.org/10.3390/nu14235071>

8. Koshurba, I. V., Hladkykh, F. V., Chyzh, M. O., Marchenko, M. M., Koshurba, Yu. V., & Hrishyn, V. B. (2023). Statevi vidminnosti vplyvu protyvyrazkovykh zasobiv ta krioeekstraktu platsenty na intensyvnist perekysnoho oksylennia lipidiv ta aktyvnist antyoksydantnoi systemy (Sex differences in lipid peroxidation and antioxidant system activity). *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*, (4), 104–115. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(26\).2023.15](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(26).2023.15)
9. Koshurba, I. V., Hladkykh, F. V., Chyzh, M. O., Bielochkina, I. V., & Rublova, T. V. (2022). Hepatotropni efekty trykomponentnoi protyvyrazkovoї terapii ta krioeekstraktu platsenty (Hepatotropic effects of triple antiulcer therapy and placenta cryoextract). *Fiziologichnyi zhurnal*, 68(5), 25–32. <https://doi.org/10.15407/fz68.05.025>
10. Chyzh, M. O., Halchenko, S. Ye., Hladkykh, F. V., Byzov, V. V., Rohoza, L. A., Bielochkina, I. V., & Slieta, I. V. (2024). *Bezkli tinni kriokonservovani biologichni zasoby: tekhnolohiia otrymannia ta vyznachennia skladu* (Cell-free cryopreserved biological products: technology and composition). Vinnytsia: Tvory. <https://doi.org/10.46879/2024.1>
11. Chyzh, M., Halchenko, S. Ye., Hladkykh, F. V., Liadova, T. I., Byzov, V. V., Rohoza, L. A., Bespalova, I. H., Bielochkina, I. V., Slieta, I. V., Matvieienko, M. S., Koshurba, I. V., & Hloba, V. Yu. (2025). *Metabolichni, reheneratorni ta imunologichni vlastyivosti vodno-solovykh ekstraktiv kriokonservovanykh tkanyn* (Metabolic, regenerative and immunological properties of cryopreserved tissue extracts). Vinnytsia: Tvory. <https://doi.org/10.46879/2025.5>
12. Chinnici, C. M., Russell, G., Bulati, M., Miceli, V., Gallo, A., Busà, R., Tinnirello, R., Conaldi, P. G., & Iannolo, G. (2021). Mesenchymal stromal cell secretome in liver failure. *World Journal of Gastroenterology*, 27(17), 1905–1919. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i17.1905>
13. Hladkykh, F. V. (2023). Mezenkhimalni stovburovi klityny: ekzosomy ta kondytsionovani seredovyshcha yak innovatsiini stratehii u likuvanni avtoimunnykh zakhvoriuvan (Mesenchymal stem cells: exosomes and conditioned media as innovative strategies). *Klinichna ta profilaktychna medytsyna Ukrainy*, (6), 121–130. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2023.15>
14. Hladkykh, F. V. (2023). Perspektyvy zastosuvannia imunomodulatoriv u likuvanni avtoimunnykh zakhvoriuvan (Prospects of immunomodulators in autoimmune diseases). *Imunolohiia ta alerholohiia: nauka i praktyka*, (4), 29–46. <https://doi.org/10.37321/immunology.2023.4-04>
15. Chekman, I. S., Pohotova, H. A., Nebesna, T. Yu., et al. (2014). Kvantovo-farmakolohichne doslidzhennia antyoksydantnykh vlastyivostei sylimarynu (Quantum-pharmacological study of antioxidant properties of silymarin). *Ukrainskyi biofarmatsevychnyi zhurnal*, (2), 24–28.
16. Avelar, C. R., Pereira, E. M., Farias Costa, P. R., Jesus, R. P., & Oliveira, L. P. M. (2017). Effect of silymarin on biochemical indicators in patients with liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 23(27), 5004–5017. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i27.5004>
17. Shanaida, M. I., Oleshchuk, O. M., Lykhatskyi, P. H., & Kernychna, I. Z. (2017). Hepatoprotektyvna aktyvnist ekstraktu chaberu sadovoho (Hepatoprotective activity of summer savory extract). *Farmatsevychnyi chasopys*, (2), 91–97. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.2.7899>
18. Koshurba, I. V. (2022). Vplyv krioeekstraktu platsenty pry CCl₄-indukovanomu urazhenni pechinky (Effect of placenta cryoextract in CCl₄-induced liver injury). *Suchasni medychni tekhnolohii*, (3), 46–54. [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(54\).2022.9](https://doi.org/10.34287/MMT.3(54).2022.9)
19. Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv* (Preclinical studies of medicinal products). Kyiv: Avitsena.
20. Shepitko, V. I. (2004). *Strukturno-funktsionalni pokaznyky kriokonservovanoi pechinky* (Structural and functional indicators of cryopreserved liver) (Doctoral dissertation).
21. Bespalova, I. H. (2016). *Peptydnyi sklad ta biologichna diia ekstraktiv kriokonservovanykh tkanyn* (Peptide composition and biological activity of cryopreserved tissue extracts) (PhD dissertation).
22. Hladkykh, F. V. (2024). Vplyv kondytsionovanoho seredovyshcha mezenkhimalnykh stovburovykh klityn pry avtoimunnomu hepatyti (Effect of MSC conditioned media in autoimmune hepatitis). *Odeskyi medychnyi zhurnal*, (6), 45–50. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-8>
23. Singh, B. K., Tripathi, M., Chaudhari, B. P., Pandey, P. K., & Kakkar, P. (2012). Natural terpenes prevent mitochondrial dysfunction during nimesulide hepatotoxicity. *PLoS ONE*, 7(4), e34200. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034200>
24. American Veterinary Medical Association. (2020). *AVMA guidelines for the euthanasia of animals*. <https://www.avma.org/sites/default/files/2020-02/Guidelines-on-Euthanasia-2020.pdf>
25. Reitman, S., & Frankel, S. (1957). A colorimetric method for transaminase determination. *American Journal of Clinical Pathology*, 28(1), 56–63.
26. Zar, J. H. (2014). *Biostatistical analysis* (5th ed.). Prentice-Hall.
27. Yan, F., Robert, M., & Li, Y. (2017). Statistical methods in biomedical research. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 9(5), 157–163.

Дата першого надходження статті до видання: 25.02.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 14.04.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 29.05.2026