

## ВПЛИВ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ЗА D-ГАЛАКТОЗАМІНОВОГО ГЕПАТИТУ

І.В. Кошурба<sup>1,2\*</sup>, М.О. Чиж<sup>1</sup>, Ф.В. Гладких<sup>1,3</sup>, І.В. Белочкіна<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків, Україна

<sup>2</sup>Комунальне некомерційне підприємство “Чернівецький обласний перинатальний центр”, Чернівці, Україна

<sup>3</sup>ДУ “Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор’єва Національної академії медичних наук України”, Харків, Україна

\*Corresponding author: koshurba@gmail.com

Received 14 September 2022; Accepted 18 October 2022

**Проблематика.** Вірусні гепатити є одним із найбільш поширених і небезпечних захворювань печінки у світі та за поширеністю посідають третє місце серед інфекційних хвороб. Розробка нових більш ефективних і безпечних гепатопротекторних препаратів є актуальною задачею біомедицини. Широкий спектр доведених біологічних властивостей кріоекстракту плаценти людини, зокрема наявність антиоксидантного, імуномодельовального та протизапального ефектів, дає змогу припустити наявність у нього гепатопротекторної дії. Для дослідження вибрано модель D-галактозамінового токсичного гепатиту, яка за морфологічними та біохімічними змінами в печінці аналогічна до вірусного гепатиту людини.

**Мета.** Вивчити вплив лікувально-профілактичного застосування кріоекстракту плаценти на метаболічний і функціональний стан печінки за D-галактозамінового гепатиту в щурів.

**Методика реалізації.** Дослідження проведено на 28 щурах-самцях масою 200–220 г. Гепатит моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням 20 %-вого водного розчину D-галактозаміну в дозі 400 мг/кг. Кріоекстракт вводили у лікувально-профілактичному режимі – 1 р/д упродовж 3-х днів до введення D-галактозаміну та ще 2 дні після введення зазначеного аміноцукру (усього 5 введень).

**Результати.** Розвиток експериментального D-галактозамінового гепатиту в щурів викликав функціональні та метаболічні розлади у вигляді активації процесів пероксидного окиснення ліпідів, порушення пігментного обміну, зниження білоксинтезувальної функції та розвитку цитолітичного синдрому, на що вказували відповідно зростання ( $p < 0,001$ ) рівня реактантів із тіобарбітуровою кислотою в гомогенатах печінки в 2,2 разу, підвищення ( $p < 0,001$ ) рівня загального білірубину в 2,5 разу, зниження ( $p < 0,001$ ) альбумін-глобулінового співвідношення на 46,8 % та зростання ( $p < 0,001$ ) рівня аланінамінотрансфераз у 2,2 разу та рівня аспартатамінотрансфераз на 70,3 % відносно показників інтактних тварин. На тлі введення кріоекстракту плаценти при експериментальному гепатиті рівень реактантів із тіобарбітуровою кислотою знизився ( $p < 0,001$ ) на 43,8 %, рівень аланінамінотрансфераз знизився ( $p < 0,001$ ) у 2,4 разу, а рівень аспартатамінотрансфераз – ( $p < 0,001$ ) на 45,3 %; рівень загального білка зріс ( $p < 0,01$ ) на 17,4 %, а рівень загального білірубину знизився ( $p < 0,001$ ) на 53,5% відносно показників нелікованих тварин.

**Висновки.** Застосування кріоекстракту плаценти нормалізувало метаболічні процеси в печінці та відновлювало її функціональний стан за рахунок антиоксидантного та мембраностабілізуючого ефектів, які послаблювали обумовлений введенням D-галактозаміну цитолітичний синдром і відновлювали білоксинтезувальну функцію печінки. Крім того, введення зазначеного кріоекстракту нівелювало D-галактозамін-індуковану гіпербілірубінемію.

**Ключові слова:** кріоекстракт плаценти; гепатит; D-галактозамін; амінотрансферази; білірубін.

### Вступ

Вірусні гепатити (ВГ) є однією з найбільш поширених і небезпечних хвороб печінки у світі та посідають третє місце серед інфекційних захворювань за поширеністю та соціальною значущістю. Досить часто ВГ реєструються у групах ризику, в т.ч. й у медичних працівників. У значної частини інфікованих ВГ розвивається

цироз печінки або гепатоцелюлярна карцинома. Загалом на сьогодні відкрито й охарактеризовано сім видів вірусних гепатитів: А, В, С, D, E, F, G, і тривають інтенсивні дослідження з ідентифікації інших вірусів. Згідно з висновками Центру громадського здоров’я Міністерства охорони здоров’я України в абсолютних числах, відповідно до оціночних даних, в Україні станом на 01.01.2021 р. ВГС інфіковані 1 342 418 осіб,

ВГВ – 559 341 особа. У листопаді 2019 р. Україна приєдналася до Глобальної стратегії з елімінації ВГ В і С, ухваливши Державну стратегію протидії інфікування вірусом імунодефіциту людини/синдромом набутого імунодефіциту людини, туберкульозу та ВГ до 2030 р. У рамках зазначеної Стратегії визначено ключові цілі та завдання, спрямовані на елімінацію ВГ як загрози громадському здоров'ю. Відповідно до цілей Стратегії до 2030 р. 90 % осіб з ВГ мають бути виявлені та проліковані. Варто відзначити, що більша частина хворих на ВГ є особами репродуктивного віку, що посилює економічний і соціальний тягар, оскільки внаслідок вертикального шляху передачі від матері до плоду зростає кількість новонароджених із гострими та хронічними формами ВГ [1–4].

Зважаючи на медичну та соціально-економічну значущість вчасної діагностики і лікування хворих на ВГ на сьогодні актуальним є завдання пошуку та вивчення нових підходів до ефективної медикаментозної терапії цієї патології. Як лікарський засіб, потенційно здатний чинити гепатопротекторну дію, вибрано біотехнологічних препарат – кріоекстракт плаценти (КЕП) людини, створений науковцями Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (далі – ІПКіК НАН України), які й розробили та впровадили в практику методику його тривалого зберігання в низькотемпературному середовищі [5]. Як відомо, плацента виступає продуцентом широкого спектра біологічно активних речовин, що забезпечують ріст і розвиток плоду у внутрішньо-утробний період [5]. Плацента є джерелом системних білкових і стероїдних гормонів, цитокинів, імунних факторів тощо. У тканинах плаценти синтезуються пептиди, які є структурними аналогами ендорфінів та енкефалінів, що регулюють імунну відповідь клітинного та гуморального типу [6, 7].

Відомо, що у плаценті дуже висока активність низки ферментів, таких як: дихальні ферменти (моноамінооксидаза, система цитохром-оксидаз), каталаза, НАД- і НАДФ-діафори, сукцинатдегідрогеназа, системи гістамін-гістаміназа, ацетилхолін-ацетилхолінестераза, фактори згортання крові та фібринолізу тощо. В плаценті також відбувається синтез білків, що відносяться до класу ІЛ – ІЛ1, ІЛ6, ІЛ8, ІЛ2, однією з функцій яких є індукція гуморальних факторів неспецифічної резистентності, а секретований клітинами трансформувальний фактор росту стимулює репарацію за рахунок активації

мезенхімальних клітин і процесів неоваскуляризації [5, 6]. Крім того, до складу препаратів плаценти входить низка факторів росту: гепатоцитів (HGF), інсуліноподібний (IGF), фібробластів (FGF), епідермальний (EGF), нервів (NGF), колонієстимулювальний (CSF) тощо [6, 7].

Дослідження [8, 9] показали, що КЕП впливає на органи-мішені, стимулюючи їх функціонування, та підвищує неспецифічну резистентність організму до несприятливих факторів зовнішнього середовища і стресових чинників, проявляє антиоксидантну, імономодельовальну, противиразкову, метаболотропну дії.

Мета нашої роботи – вивчити вплив лікувально-профілактичного застосування кріоекстракту плаценти на метаболічний і функціональний стан печінки на моделі D-галактозамінового гепатиту в щурів.

### Матеріали і методи

Дослідження проводили на експериментальній моделі гострого ВГ – DGA-індукованого гепатиту щурів, який моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним (в/о) введенням 20 %-вого водного розчину аміноцукру D-галактозаміну 400 мг/кг (ЛД<sub>50</sub>) [10]. Тварин виводили з експерименту через 48 год після введення DGA. Референс-препарат гепатопротектор силімарин вводили внутрішньошлунково (в/шл) у дозі 50 мг/кг за схемою, аналогічною до режиму введення КЕП [11, 12].

Експериментальні дослідження проведено на 28 щурах-самцях масою 200–220 г, розділених на 4 групи: I – інтактні щури ( $n = 7$ ); II (контроль) – щури з модельною патологією (гострий D-галактозаміновий (DGA) гепатит) без лікування ( $n = 7$ ); III – щури ( $n = 7$ ) із гострим DGA-індукованим гепатитом, яким вводили КЕП (0,16 мл/кг маси тіла, внутрішньом'язово (в/м)); IV – щури ( $n = 7$ ) із гострим DGA-індукованим гепатитом, яким вводили референс-препарат силімарин (50 мг/кг, в/шл).

КЕП вводили в/м у лікувально-профілактичному режимі – 1 р/д упродовж 3-х днів до введення DGA та ще 2 дні після введення зазначеного аміноцукру (усього 5 введень). КЕП отримано на ДП “Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини НАН України Національної академії медичних наук та МОЗ України” у вигляді ампульованого препарату “Кріоцелл-кріоекстракт плаценти”. Заготівля, консервування та гіпотермічне зберігання КЕП виконувалися згідно з методикою, розробленою

в ІПКіК НАН України [13, 14]. Різниця цільової концентрації речовин у крові свавців і людини, яка залежить від інтенсивності їх надходження та елімінації, обумовлює видові відмінності в дозах лікарських препаратів для досягнення еквівалентних ефектів. Для екстраполяції середньотерапевтичних доз препарату КЕП “Кріоцелл-кріоекстракт плаценти” для людини на ізоефективні дози для щурів (0,16 мл/кг маси тіла щура) перерахунок виконано за методом [13, 16].

Матеріалом дослідження слугували цільна кров і гомогенати печінки щурів. Для отримання гомогенату печінку перфузували холодним (+4 °C) ізотонічним 1,15 %-вим розчином КСІ і гомогенізували за 3000 об/хв (тефлон-скло) у середовищі буферного розчину за співвідношення 1:10 (маса/об’єм: наважка 250 мг + 2,25 мл 1,15 %-вого розчину КСІ), отримуючи 10 %-вий гомогенат.

**Вміст реактантів із тіобарбітуровою кислотою (ТБК-РІП) – малонового діальдегіду – в гомогенатах печінки** визначали спектрофотометрично за методом Т. Asakawa і співав. [17] за показниками оптичної щільності, встановленої за світлопоглинанням за довжини хвилі  $\lambda = 535$  нм, враховуючи коефіцієнт молярної екстинкції забарвленого у червоний колір комплексу, який дорівнює  $1,56 \times 10^5$  моль<sup>-1</sup>/см<sup>-1</sup>, та виражали у мкмоль/кг тканини.

**Активність каталази в гомогенатах печінки** визначали спектрофотометрично за методом М.А. Королюка та співав. [18] за світлопоглинанням за довжини хвилі  $\lambda = 410$  нм, порівнюючи досліджувану пробу (0,1 мл сироватки крові + 2 мл 0,03 %-вого H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) з контрольною (0,1 мл сироватки крові + 2 мл H<sub>2</sub>O). Метод ґрунтується на здатності каталази розкладати H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> та утворювати стійкий комплекс жовтого кольору з амоній молібдатом (4 % – 1 мл), який додають для зупинки реакції H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> із каталазою. Активність каталази (АК) розраховували за формулою

$$AK = (E_k - E_d) \times V \times t \times k,$$

де  $E_k$  – екстинкція контрольної проби (2 мл H<sub>2</sub>O), од. екстинкції;  $E_d$  – екстинкція досліджуваної проби (2 мл 0,03 %-вого H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), од. екстинкції;  $V$  – об’єм проби, мл (0,1 мл);  $t$  – час інкубації;  $k$  – коефіцієнт молярної екстинкції H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( $22,2 \times 10^3$  М<sup>-1</sup>см<sup>-1</sup>). АК виражали у мкат/кг тканини.

**Антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ)** розраховували за формулою [19]

$$AP\text{I} = (AK \times 100) / \text{Вміст ТБК-РП}.$$

**Активність аланінамінотрансферази (АлАт) у периферичній крові** визначали спектрофотометрично за методом [20], який ґрунтується на тому, що внаслідок амінування 2-оксоглутарової кислоти L-аланіном, яке відбувається під дією АлАТ, утворюються L-глутамінова та піровиноградна кислоти. Визначення базується на вимірюванні оптичної щільності 2,4-динітрофенілгідрозонів 2-оксоглутарової та піровиноградної кислот у лужному середовищі за довжини хвилі  $\lambda = 530$  (500–560) нм. Показник виражали у мкмоль/(мл×год) [20].

**Активність аспартамінотрансферази (АсАт) у периферичній крові** визначали спектрофотометрично за методом [20], який ґрунтується на тому, що внаслідок амінування 2-оксоглутарової кислоти L-аспарагіновою кислотою, яке відбувається під дією АсАТ, утворюються L-глутамінова кислота, а також щавелевооцтова, яка декарбоксілюється до піровиноградної кислоти. Визначення базується на вимірюванні оптичної щільності 2,4-динітрофенілгідрозонів 2-оксоглутарової та піровиноградної кислот у лужному середовищі. Показник виражали у мкмоль/(мл×год) [20].

**Коефіцієнт де Рітіса** розраховували як співвідношення АсАТ/АлАТ [19].

**Концентрацію білірубину в периферичній крові** визначали спектрофотометрично за реакцією діазофенілсульфонової кислоти з прямим білірубіном. При внесенні кофеїнового реактиву непрямий білірубін переходить у розчинний стан і з сумішшю діазореактивів дає рожево-фіолетове забарвлення. За інтенсивністю забарвлення визначали концентрацію прямого та загального білірубину. Інтенсивність забарвлення визначали за світлопоглинанням за довжини хвилі  $\lambda = 500$ –560 нм. За різницею між загальним і прямим білірубіном розраховували концентрацію непрямого білірубину та виражали у ммоль/л [21].

**Концентрацію сечовини у периферичній крові** визначали спектрофотометрично за реакцією аміаку з 2-оксоглутаратом за участю глутаматгідрогенази з утворенням L-глутаміна [22]. Швидкість зміни оптичної щільності реакційного розчину, яку вимірюють за довжини хвилі  $\lambda = 340$  нм, прямо пропорційна концентрації сечовини. Вміст сечовини виражали в ммоль/л.

**Концентрацію креатиніну в периферичній крові** визначали спектрофотометрично за реакцією пікратів із креатиніном у лужному середовищі з утворенням похідного 2,4,6-тринітроциклогексодієну жовто-червоного кольору. Інтенсивність забарвлення останнього прямо пропорційна концентрації креатиніну, яку вимірюють за довжини хвилі  $\lambda = 530$  (500–560) нм. Вміст креатиніну виражали в моль/л [19].

**Вміст загального білка (ЗБ) і його фракції в периферичній крові** визначали спектрофотометричним методом за біуретовою реакцією, яка полягає в тому, що в лужному середовищі йони двовалентного купруму ( $\text{CuSO}_4$ ) взаємодіють із білками з утворенням комплексу фіолетового кольору. Концентрацію білка визначали спектрофотометрично за світлопоглинанням за довжини хвилі  $\lambda = 546$  нм. Кількісне співвідношення білкових фракцій плазми крові визначали нефелометричним методом із використанням фосфатних буферів, який ґрунтується на тому, що фосфатні розчини визначеної концентрації осаджують альбуміни та глобуліни з утворенням суспензії, ступінь каламутності якої визначали за світлопоглинанням за довжини хвилі  $\lambda = 625$  (590–700) нм [23]. Вміст ЗБ і його фракції виражали у г/л.

**Методи статистичної обробки.** Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft Corporation, США). Оцінку характеру розподілу величин у кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням  $W$ -критерію Шапіро–Вілка (*Shapiro–Wilk test*,  $n < 50$ ). Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена (*Levene's test*). Для оцінки значущості виявлених відмінностей досліджуваних показників за різних умов експерименту проводили статистичний аналіз із використанням параметричних або непараметричних критеріїв. При нормальному розподілі незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за  $t$ -критерієм Ст'юдента. Цифрові дані у випадку нормального розподілу величин наведені у вигляді " $M \pm m$  (95% ДІ: 5–95 %)", де  $M$  – середнє арифметичне значення,  $m$  – стандартна похибка середнього арифметичного; 95 % ДІ – 95%-вий довірчий інтервал (*Confidence interval*). При ненормальному розподілі отриманих величин дані представлено у вигляді  $Me$  [LQ; UQ], де  $Me$  – медіана, [LQ; UQ] – верхня межа нижнього квантиля (*lower quartile* –  $LQ$ ) та нижня межа верхнього квантиля (*upper*

*quartile* –  $UQ$ ). Для графічного представлення даних вибрано діаграми розмаху (*box-and-whiskers diagram* – “шухлядові” діаграми з “вусами”) [24].

**Біоетичні аспекти дослідження.** Всі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами виконано з урахуванням вимог належної лабораторної практики (*Good Laboratory Practice, GLP*) і з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18.03.1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22.09.2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей. Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комітетом з біоетики при ІПКіК НАН України (витяг з Протоколу № 2 від 3 січня 2022 р.).

## Результати

Проведене дослідження показало, що розвиток гострого DGA-індукованого гепатиту в щурів супроводжувався окисним стресом у тканинах печінки, на що вказувало статистично вірогідне ( $p < 0,001$ ) підвищення вмісту ТБК-РП у гомогенатах печінки щурів контрольної групи в 2,2 рази відносно показників інтактних тварин (табл. 1).

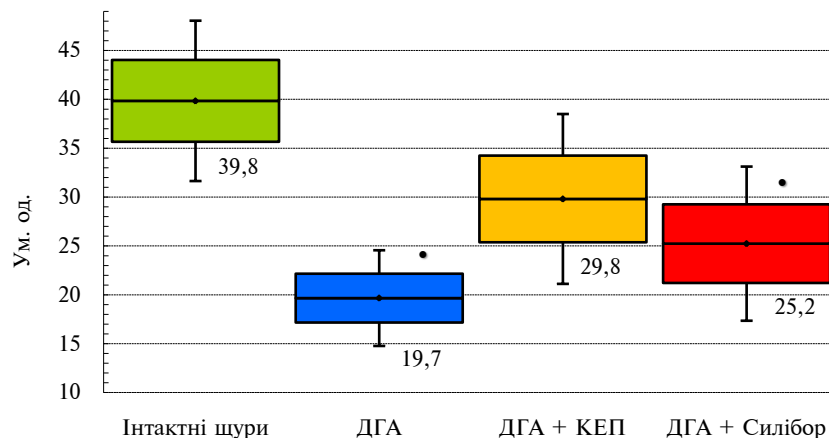
За результатами оцінки змін активності каталази в гомогенатах печінки статистично вірогідних зрушень виявлено не було; її рівень у щурів усіх груп був у межах 2,5–3,2 мкат/кг тканини (див. табл. 1). Інтегральна оцінка антиоксидантно-прооксидантного гомеостазу в тканинах печінки показала статистично вірогідні ( $p < 0,01$ ) зміни у вигляді зниження АПІ у 2 рази на тлі розвитку DGA-індукованого гепатиту в щурів контрольної групи, обумовлені пропорційним зростанням вмісту ТБК-РП (рис. 1).

Дослідження периферичної крові показали підвищення рівня амінотрансфераз на тлі розвитку експериментального гепатиту (табл. 2). Так, рівень АлАТ зріс ( $p < 0,001$ ) у 2,2 рази, а рівень АсАТ зріс ( $p < 0,001$ ) на 70,3 % відносно показників інтактних тварин і становили відповідно  $2,4 \pm 0,13$  (95 % ДІ: 2,1–2,6) мкмоль/(мл×год) і  $2,5 \pm 0,10$  (95 % ДІ: 2,3–2,6) мкмоль/(мл×год). Зазначене непропорційне зростання маркерів цитолізу в периферичній крові зумовило статистично вірогідне ( $p < 0,05$ ) зниження значення коефіцієнта де Рітиса на 24,8 % відносно показників щурів групи інтакту (рис. 2).

**Таблиця 1:** Вплив кріоекстракту плаценти (КЕП) за лікувально-профілактичного режиму введення на біохімічні показники пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в гомогенатах печінки на тлі D-галактозамінового гепатиту в щурів ( $M \pm m$  (95% ДІ),  $n = 28$ )

Досліджуваний показник	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	D-галактозамін (DGA)	DGA + КЕП	DGA + силімарин
<i>n</i>	7	7	7	7
ТБК-РП, мкмоль/кг тканини	7,4 ± 0,41 (95 % ДІ: 6,6–8,2)	16,0 ± 1,02 (95 % ДІ: 14,0–18,0) $p_{1-2} < 0,001$	9,0 ± 0,82 (95 % ДІ: 7,4–10,6) $p_{1-3} = 0,1$ $p_{2-3} < 0,001$	12,1 ± 0,63 (95 % ДІ: 10,9–13,4) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} = 0,01$
Каталаза, мкат/кг тканини	3,0 ± 0,42 (95 % ДІ: 2,2–3,8)	3,2 ± 0,57 (95 % ДІ: 2,1–4,3) $p_{1-2} = 0,8$	2,5 ± 0,22 (95 % ДІ: 2,1–2,9) $p_{1-3} = 0,3$ $p_{2-3} = 0,3$	2,9 ± 0,32 (95 % ДІ: 2,3–3,5) $p_{1-4} = 0,9$ $p_{2-4} = 0,7$ $p_{3-4} = 0,3$

*Примітка.* Індекси 1, 2, 3, 4 вказують на номери груп, між показниками яких проведено порівняння;  $p_{2-1}$  – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.



**Рисунок 1:** Вплив кріоекстракту плаценти (КЕП) за лікувально-профілактичного режиму введення на значення антиоксидантно-прооксидантного індексу в гомогенатах печінки на тлі D-галактозамінового гепатиту в щурів: розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний; бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 %-вий довірчий інтервал; горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення; ● –  $p < 0,05$  відносно показників інтактних щурів

З боку пігментного обміну встановлено зростання концентрації загального білірубину в периферичній крові в 2,5 разу відносно рівня аналогічного показника в інтактних тварин (див. табл. 2). При цьому частка некон'югованого білірубину знизилась у 1,9 разу та становила 35,1 % від пулу загального білірубину, тоді як у інтактних щурів частка непрямой фракції білірубину становила 66,6 %. Таким чином, зростання вмісту загального білірубину переважно було обумовлено статистично вірогідним ( $p < 0,001$ ) підвищенням рівня прямого білірубину, показ-

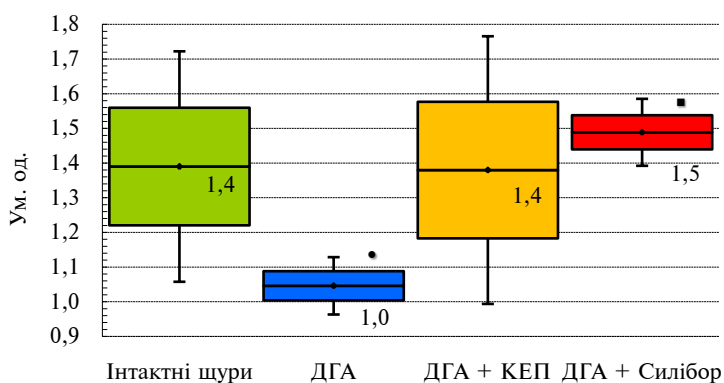
ник якого збільшився у 4,4 разу порівняно з показниками інтактних щурів і становив  $24,7 \pm 1,27$  (95 % ДІ: 22,2–27,2) ммоль/л.

Зіставляючи підвищену концентрацію загального та непрямой білірубину в сироватці крові зі зростанням рівня пероксидного окиснення ліпідів на тлі розвитку DGA-індукованого гепатиту, можна зробити висновок, що не тільки відбувається ушкодження мембран гепатоцитів, а й порушується функціонування мембранозв'язаних транспортних систем, пов'язаних із захопленням непрямой білірубину [25].

**Таблиця 2:** Вплив кріоекстракту плаценти (КЕП) за лікувально-профілактичного режиму введення на активність аміно-трансфераз і рівень білірубіну в периферичній крові щурів на тлі D-галактозамінового гепатиту ( $M \pm m$  (95 % ДІ),  $n = 28$ )

Досліджуваний показник	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	D-галактозамін (DGA)	DGA + КЕП	DGA + силімарин
<i>n</i>	7	7	7	7
АлАт, мкмоль/(мл×год)	1,1 ± 0,11 (95 % ДІ: 0,9–1,3)	2,4 ± 0,13 (95 % ДІ: 2,1–2,6) $p_{1-2} < 0,001$	1,0 ± 0,10 (95 % ДІ: 0,8–1,3) $p_{1-3} = 0,6$ $p_{2-3} < 0,001$	1,0 ± 0,05 (95 % ДІ: 0,9–1,1) $p_{1-4} = 0,4$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,8$
АсАт, мкмоль/(мл×год)	1,4 ± 0,08 (95 % ДІ: 1,3–1,6)	2,5 ± 0,10 (95 % ДІ: 2,3–2,6) $p_{1-2} < 0,001$	1,3 ± 0,11 (95 % ДІ: 1,1–1,6) $p_{1-3} = 0,5$ $p_{2-3} < 0,001$	1,5 ± 0,06 (95 % ДІ: 1,4–1,6) $p_{1-4} = 0,6$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,2$
Загальний білірубін, ммоль/л	15,0 [15,0; 17,5]	37,0 [36,0; 41,0] $p_{1-2} < 0,001$	18,0 [16,5; 19,5] $p_{1-3} = 0,1$ $p_{2-3} < 0,001$	20,0 [17,0; 21,5] $p_{1-4} = 0,2$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,15$
Прямий білірубін, ммоль/л	5,6 ± 0,43 (95 % ДІ: 4,7–12,0)	24,7 ± 1,27 (95 % ДІ: 22,2–27,2) $p_{1-2} < 0,001$	10,0 ± 0,62 (95 % ДІ: 8,8–11,2) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	6,9 ± 0,70 (95 % ДІ: 5,5–8,2) $p_{1-4} = 0,15$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$
Непрямий білірубін, ммоль/л	10,7 ± 0,42 (95 % ДІ: 9,9–11,5)	13,7 ± 0,52 (95 % ДІ: 12,7–14,7) $p_{1-2} < 0,001$	7,9 ± 0,67 (95 % ДІ: 6,5–9,2) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$	12,6 ± 0,61 (95 % ДІ: 11,4–13,8) $p_{1-4} = 0,03$ $p_{2-4} = 0,18$ $p_{3-4} < 0,001$

*Примітка.* Індекси 1, 2, 3, 4 вказують на номери груп, між показниками яких проведено порівняння;  $p_{2-1}$  – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.



**Рисунок 2:** Вплив кріоекстракту плаценти (КЕП) за лікувально-профілактичного режиму введення на значення коефіцієнту де Рітиса (АсАт/АлАт) у гомогенатах печінки на тлі D-галактозамінового гепатиту в щурів: розподіл величин ненормальний; бокси включають результати від 25 до 75-го перцентилля, вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення; горизонтальна лінія всередині боксу – медіана; ♦ – середнє значення; ● –  $p < 0,05$  відносно показників інтактних щурів; ■ –  $p < 0,05$  відносно показників щурів з D-галактозаміновим гепатитом

Дослідження параметрів білкового обміну показали, що на тлі розвитку DGA-індукованого гострого гепатиту в щурів відбувається статистично вірогідне ( $p < 0,001$ ) підвищення вмісту сечовини в периферичній крові в 2,9 разу відносно показників інтактних щурів, що вказує на зниження детоксикуючої функції печінки, зокрема – на знешкодження токсичних продуктів дезамінування амінокислот (табл. 3).

Крім того, встановлено порушення білоксинтезуальної активності печінки на тлі експериментального аналога ВГ людини, на що вказувало статистично вірогідне ( $p < 0,01$ ) зниження вмісту загального білка на 18,7 % та зниження ( $p < 0,001$ ) вмісту альбумінів на 41,5 % відносно показників інтактних тварин. Встанов-

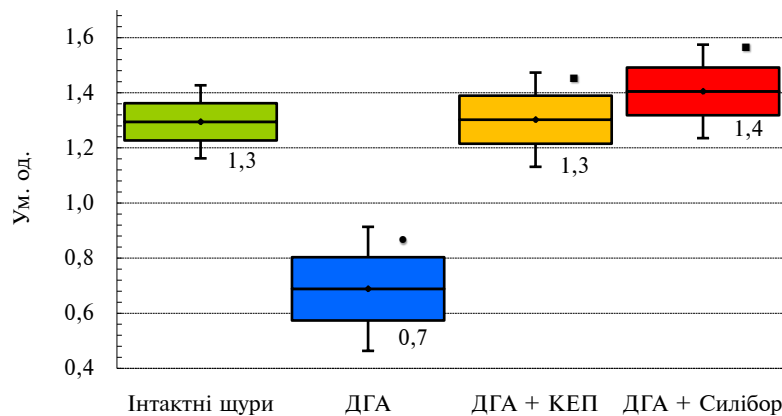
лені порушення білкового обміну призвели до статистично вірогідного ( $p < 0,001$ ) зниження альбумін-глобулінового співвідношення на 46,8 % відносно аналогічного показника в інтактних тварин (рис. 3).

Оскільки в характеристиці білкового метаболізму альбумін-глобулінове співвідношення є комплексним показником загальної активності катаболізму й анаболізму, то встановлене нами зниження цього співвідношення, обумовлене зниженням вмісту саме альбумінів, слугує підтвердженням порушення білоксинтезуальної функції, адже, як відомо [26], 100 % альбумінів синтезуються саме у печінці, тому встановлені зміни вказують на переважання катаболічних процесів.

**Таблиця 3:** Вплив кріоекстракту плаценти (КЕП) за лікувально-профілактичного режиму введення на показники сечовини, креатиніну та білкового гомеостазу в периферичній крові щурів на тлі D-галактозамінового гепатиту ( $M \pm m$  (95 % ДІ),  $n = 28$ )

Досліджуваний показник	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	D-галактозамін (DGA)	DGA + КЕП	DGA + силімарин
<i>n</i>	7	7	7	7
Сечовина, ммоль/л	4,3 ± 0,10 (95 % ДІ: 4,1–4,5)	12,6 ± 0,22 (95 % ДІ: 12,1–13,0) $p_{1-2} < 0,001$	4,3 ± 0,12 (95 % ДІ: 4,0–4,5) $p_{1-3} = 0,9$ $p_{2-3} < 0,001$	5,0 ± 0,16 (95 % ДІ: 4,7–5,3) $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$
Креатинін, мкмоль/л	56,7 ± 1,44 (95 % ДІ: 53,9–59,5)	75,7 ± 1,60 (95 % ДІ: 72,6–78,8) $p_{1-2} < 0,001$	58,0 ± 2,88 (95 % ДІ: 52,4–63,6) $p_{1-3} = 0,7$ $p_{2-3} < 0,001$	66,3 ± 2,30 (95 % ДІ: 61,8–70,8) $p_{1-4} < 0,01$ $p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} = 0,04$
Загальний білок, г/л	72,7 ± 3,11 (95 % ДІ: 66,6–78,8)	59,1 ± 1,84 (95 % ДІ: 55,5–62,8) $p_{1-2} < 0,01$	69,4 ± 2,44 (95 % ДІ: 64,6–74,2) $p_{1-3} = 0,4$ $p_{2-3} < 0,01$	65,4 ± 1,49 (95 % ДІ: 62,5–68,4) $p_{1-4} = 0,06$ $p_{2-4} = 0,02$ $p_{3-4} = 0,19$
Альбуміни, г/л	41,0 [40,0; 43,5]	24,0 [20,0; 27,0] $p_{1-2} < 0,001$	40,0 [39,0; 43,0] $p_{1-3} = 0,26$ $p_{2-3} < 0,001$	40,0 [39,5; 40,5] $p_{1-4} = 0,13$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,37$
Глобуліни, г/л	32,0 [30,5; 35,0]	30,0 [26,5; 34,0] $p_{1-2} = 0,17$	35,0 [32,0; 35,0] $p_{1-3} = 0,4$ $p_{2-3} = 0,24$	28,0 [25,5; 30,5] $p_{1-4} = 0,04$ $p_{2-4} = 0,33$ $p_{3-4} = 0,08$

*Примітка.* Індекси 1, 2, 3, 4 вказують на номери груп, між показниками яких проведено зрівняння;  $p_{2-1}$  – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників.



**Рисунок 3:** Вплив кріоекстракту плаценти (КЕП) за лікувально-профілактичного режиму введення на значення співвідношення альбуміні/глобуліни в гомогенатах печінки на тлі D-галактозамінового гепатиту в щурів: розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний; бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 %-вий довірчий інтервал; горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення; ● –  $p < 0,05$  відносно показників інтактних щурів; ■ –  $p < 0,05$  відносно показників щурів із D-галактозаміновим гепатитом

## Обговорення

Встановлені за результатами дослідження зміни з боку біохімічних показників вказують на порушення функціонального стану печінки та метаболічні розлади у вигляді активації процесів пероксидного окиснення ліпідів, порушення пігментного обміну, зниження білоксинтезуючої функції та розвитку цитолітичного синдрому. Про це свідчили відповідно підвищення рівня ТБК-РП у гомогенатах печінки, підвищення рівня загального білірубіну, зниження альбумін-глобулінового співвідношення та підвищення рівня амінотрансфераз у периферичній крові на тлі розвитку гострого DGA-індукованого гепатиту в щурів.

Застосування КЕП сприяло послабленню всіх зазначених розладів з боку печінки при DGA-індукованому гепатиті. Так, для щурів, яким вводили КЕП, відзначено статистично вірогідне ( $p < 0,001$ ) зниження вмісту ТБК-РП у гомогенатах печінки на 43,8 % відносно показників щурів групи контролю (див. табл. 1). Своєю чергою АПІ зріс ( $p = 0,07$ ) на 51,6 % відносно показників тварин контрольної групи. Отримані дані вказують на здатність КЕП ослаблювати гіперактивацію пероксидного окиснення ліпідів у тканинах печінки на тлі експериментального гепатиту в щурів. Це узгоджується з даними літератури про антиоксидантну активність КЕП, зокрема при експериментальному ураженні шлунка, яєчників тощо [7, 27].

Варто зазначити, що за антиоксидантною активністю КЕП у 1,8 разу перевищував ефективність референс-препарату силімарину, на

тлі введення якого вміст ТБК-РП у гомогенатах печінки статистично вірогідно знизився ( $p < 0,01$ ) на 24,1 % відносно показників щурів контрольної групи (див. табл. 1).

Силімарин є рослинним екстрактом із насіння розторопші плямистої (*Silybum marianum*) і широко застосовується як гепатопротекторний препарат для профілактики та лікування захворювань печінки різної етіології. Основним компонентом цього екстракту є силібінта та інші флаволігнани (силідіанін, силікрістин, ізосилібін, дигідросилібін), флавоноїди (таксифолін і кверцетин) та поліфенольні сполуки. Антиоксидантний, мембраностабілізуювальний, протизапальний, імуномодулювальний, антифібротичний та регенераційний ефекти силімарину підтверджені експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я та міжнародними клінічними дослідженнями [29, 30].

Оцінка пливу КЕП і силімарину на цитоліз гепатоцитів і пігментний обмін показала, що на тлі введення зазначених препаратів відбувається статистично вірогідне ( $p < 0,001$ ) зниження рівня АлАт на 56,0 і 57,2 % відповідно відносно показників щурів контрольної групи (див. табл. 2). Своєю чергою рівень АсАт на тлі введення КЕП знизився ( $p < 0,001$ ) на 45,3 %, а на тлі застосування силімарину – ( $p < 0,001$ ) на 39,0% відносно рівня аналогічного показника у тварин групи контролю. Вказані зміни з боку амінотрансфераз обумовили зростання коефіцієнта де Рітиса на тлі введення КЕП ( $p = 0,14$ ) на 31,9 %, а на тлі введення силімарину – на 42,3 % ( $p < 0,001$ ) відносно показників нелікованих тварин. Отримані дані про нівелювання



цитолітичного синдрому на тлі введення КЕП, яке за ефективністю зіставлялось із силімарином, імовірно, обумовлені мембраностабілізуювальною активністю КЕП.

Також встановлено, що лікувально-профілактичне введення КЕП запобігало розвитку гіпербілірубінемії, на що вказувало статистично вірогідне ( $p < 0,001$ ) зниження рівня загального білірубину на 53,5 % відносно показників тварин групи контролю. Його рівень становив 18,0 [16,5; 19,5] ммоль/л, що практично зіставлялось із показниками інтактних щурів (15,0 [15,0; 17,5] ммоль/л), тоді як на тлі введення силімарину аналогічний показник становив 20,0 [17,0; 21,5] ммоль/л (див. табл. 2). Крім того, показано, що введення КЕП суттєво знижувало непрямий білірубін – цей показник статистично вірогідно знизився ( $p < 0,001$ ) на 42,7 %, тоді як на тлі введення силімарину він знижувався ( $p = 0,18$ ) лише на 8,3 %.

Дослідження показало, що КЕП, як і силімарин, зіставні за здатністю відновлювати білоксинтезувальну функцію печінки у щурів з DGA-індукованим гепатитом. Так, встановлено, що рівень альбумінів на тлі введення як КЕП, так і силімарину статистично вірогідно ( $p < 0,001$ ) зріс у 1,7 разу відносно показників нелікованих тварин (див. табл. 3), а альбумін-глобулінове співвідношення зросло відповідно у 1,9 ( $p < 0,01$ ) та 2 ( $p < 0,001$ ) рази (див. табл. 3).

Встановлена здатність КЕП знижувати рівень сечовини та креатиніну в периферичній крові щурів із DGA-індукованим гепатитом відповідно на 66,1 % ( $p < 0,01$ ) та 23,4 % ( $p < 0,001$ ) відносно показників нелікованих тварин, на нашу думку, свідчить не тільки про нормалізацію білоксинтезувальної функції печінки, а й узгоджується із даними літератури [28] про нефропротекторні ефекти досліджуваного кріоекстракту.

## Висновки

Розвиток експериментального D-галактозамінового гепатиту в щурів призводить до формування функціональних і метаболічних розладів у вигляді активації процесів перексидного окиснення ліпідів, порушення пігментного обміну, зниження білоксинтезувальної функції та розвитку цитолітичного синдрому, на що вказували відповідно зростання ( $p < 0,001$ ) рівня ТБК-РП у гомогенатах печінки в 2,2 разу, підвищення ( $p < 0,001$ ) рівня загального білірубину в 2,5 разу, зниження ( $p < 0,001$ ) альбумін-

глобулінового співвідношення на 46,8 % та зростання ( $p < 0,001$ ) рівня АлАт у 2,2 разу і рівня АсАт на 70,3 % відносно показників інтактних тварин.

Лікувально-профілактичне введення КЕП нормалізувало метаболічні процеси у печінці та відновлювало її функціональний стан за рахунок антиоксидантного та мембраностабілізуювального ефектів, які ослаблювали обумовлений введенням D-галактозаміну цитолітичний синдром і відновлювали білоксинтезувальну функцію печінки. Так, на тлі введення КЕП при експериментальному гепатиті рівень ТБК-РП знизився ( $p < 0,001$ ) на 43,8 %, рівень АлАт – ( $p < 0,001$ ) у 2,4 разу, рівень АсАт – ( $p < 0,001$ ) на 45,3 %, а рівень загального білка зріс ( $p < 0,01$ ) на 17,4 % відносно показників щурів контрольної групи.

Введення КЕП нівелювало D-галактозаміндуковану гіпербілірубінемію, що обумовлено гепатотропною цитопротективною дією досліджуваного кріоекстракту, а також вказує на відновлення функціонування мембранозв'язаних транспортних систем. Так, рівень загального білірубину в щурів зі змодельованим гострим гепатитом на тлі введення КЕП знизився ( $p < 0,001$ ) на 53,5 % відносно показників нелікованих тварин.

За здатністю нівелювати D-галактозаміндуковані патобіохімічні зміни з боку печінки КЕП перевищував за ефективністю референс-препарат силімарин. Так, вміст ТБК-РП у гомогенатах печінки на тлі введення КЕП знизився в 1,8 разу більше, ніж на тлі введення силімарину; рівень сечовини в периферичній крові на тлі введення КЕП знизився в 1,9 разу більше, а рівень загального білка зріс в 1,6 разу більше, ніж на тлі введення силімарину, відносно показників тварин контрольної групи.

## Фінансування

Дослідження фінансується видатками Державного бюджету України та виконано в рамках НДР ІПКіК НАН України “Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців” (шифр 2.2.6.147, номер державної реєстрації 0121U113328).

## Розкриття інтересів

Автори не заявляють про наявність конфлікту інтересів до розкриття.

## References

- [1] Chemych MD, Lyshnevskaya AH, Ivakhiv OL. Chronic viral hepatitis in Ukraine. Peculiarities of their course. Problems. In: Problems of infectious diseases in the practice of an internist: modern aspects. Proceedings of the All-Ukrainian Conference; 2019; Sumy. Sumy: Sumy State University; 2019. p. 141-5.
- [2] Railyan MV, Chumachenko TO, Makarova VI, Semishev VI. Acute hepatitis of unknown etiology: the task of epidemiological surveillance in Ukraine in modern conditions. *Ukr J Med Biol Sports*. 2022;7(3):21-6. DOI: 10.26693/jmbs07.03.021
- [3] Babinets LS. Current provisions of the European (Finnish) clinical protocol for the management of patients with viral hepatitis in the practice of primary doctors and lecturers. *Modern Gastroenterol*. 2020;6:52-9. DOI: 10.30978/MG-2020-6-52
- [4] Edeh J, Spalding P. Screening for HIV, HBV and HCV markers among drug users in treatment in rural south-east England. *J Public Health Med*. 2000 Dec;22(4):531-9. DOI: 10.1093/pubmed/22.4.531
- [5] Blazhko EV, Bobyryeva LE, Heraskyna LR, Hryshchenko VY, Hubyna-Vakulyk HY, Dvornyk YL, et al. Placenta: cryopreservation, clinical use. Kharkiv: Brovyn AV; 2013. 268 p.
- [6] Koshurba IV, Chyzh MO, Hladkykh FV. Gastroprotective action of cryopreserved placenta extract under the prophylactic mode of administration. *Sci Bull Uzhhorod Univer Ser Med*. 2022;1:20-5. DOI: 10.32782/2415-8127.2022.65.4
- [7] Hladkykh FV. Experimental study of the antiulcer effect of cryopreserved placenta extract on a model of acetylsalicylic acid-induced ulcerogenesis. *Curr Iss Pharm Med Sci*. 2022;35(2):89-94. DOI: 10.2478/cipms-2022-0017
- [8] Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO. Evaluation of the antiulcerogenic effect of cryopreserved placenta extract on the model of alcohol-prednisone gastric damage. *Med Sci Ukr*. 2022;18(2):3-9. DOI: 10.32345/2664-4738.2.2022.01.
- [9] 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. DOI: 10.5817/CSF2021-5-179
- [10] Godovan VV, Kresyun VY. Galactosamine hepatitis as a model for studying morphofunctional disorders of cell membranes. *Odesa Med J*. 2005;3:11-5.
- [11] Vogel HG, editor. Drug discovery and evaluation: pharmacological assays. Berlin, Heidelberg: Springer; 2008. 2071 p. DOI: 10.1007/978-3-540-70995-4
- [12] Shanaida MI, Oleschuk OM, Lykhatskyi PG, Kernychna IZ. Study of the hepatoprotective activity of the liquid extract of the garden sage herb in tetrachloromethane hepatitis. *Pharmaceut J*. 2017;2:91-7. DOI: 10.11603/2312-0967.2017.2.7899
- [13] Hladkykh FV. Gastrocytoprotective properties of cryopreserved placenta extract in combined action of low temperatures and inhibition of cyclooxygenase. *Acta Fac Medic Naissensis*. 2022;39(1):48-56. DOI: 10.5937/afmna39-33036
- [14] Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO. Modulation of lipoperoxidation and energy metabolism in the gastric mucosa as a mechanism of placenta cryoextract activity in the healing of stress-induced erosive-ulcerative injury. *Gastroenterology*. 2022;56(3):149-55. DOI: 10.22141/2308-2097.56.3.2022.503
- [15] Rybolovlev UR, Rybolovlev RS. Dosage of substances for mammals by constants of biological activity. *Rep USSR Acad Sci*. 1979;247(6):1513-6.
- [16] Stefanov OV. Preclinical studies of drugs: guidelines. Kyiv: Avicenna; 2001. 527 p.
- [17] Asakawa T, Matsushita S. Coloring condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids*. 1980;15(3):137-40. DOI: 10.1007/BF02540959
- [18] Korolyuk MA, Ivanova LK, Mayorova IG, Tokareva VA. Method for the determination of catalase activity. *Clin Laborat Diagnos*. 1988;4:44-7.
- [19] Kamyshnikov VS. Handbook of clinical and biochemical research and laboratory diagnostics. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 896 p.
- [20] Reitman S, Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am J Clin Pathol*. 1957;28(1):56-63. DOI: 10.1093/ajcp/28.1.56
- [21] Tokuda K, Tanimoto K. A new method of measuring bilirubin in serum by vanadic acid. *Jap J Clin Chem*. 1993;22(2):116-22. DOI: 10.14921/jsccl1971b.22.2\_116
- [22] Talke H, Schubert GE. Enzymatic urea determination in the blood and serum in the Warburg optical test. *Klin Wochenschr*. 1965 Feb 1;43(3):174-5. DOI: 10.1007/BF01484513
- [23] Levin Y, Jaros JA, Schwarz E, Bahn S. Multidimensional protein fractionation of blood proteins coupled to data-independent nanoLC-MS/MS analysis. *J Proteomics*. 2010;73(3):689-95. DOI: 10.1016/j.jprot.2009.10.013
- [24] Zar JH. Biostatistical analysis. 5 ed. Englewood: Prentice-Hall; 2014. 960 p.
- [25] Lutsenko RV. The effectiveness of neurotropic agents in disorders of the detoxification function of the liver under conditions of acute stress. *Medicines*. 2005;1-2:34-8.
- [26] Makarenko T, Radchenko O. Ratio of blood biochemical parameters in medical practice: clinical-diagnostic value. *The Practitioner*. 2017;2:49-53.

- [27] 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. *Pharm Pharmacol.* 2021;9(4):278-93. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-278-293
- [28] Repin MV, Marchenko LM, Govorukha TP, Vaskovich AM, Stroka VI, Kondakov II, et al. The effect of prior administration of placenta cryoextracts of different origins on the morphofunctional state of the kidneys of rats in the simulation of acute renal failure. *Exp Clin Med.* 2017;2(75):37-43.
- [29] Chekman IS, Pogotova GA, Nebesna TY, Gorchakova N. Quantum-pharmacological study of antioxidant properties of silymarin. *Ukr Biopharm J.* 2014;(2):24-8.
- [30] Avelar CR, Pereira EM, de Farias Costa PR, de Jesus RP, de Oliveira LPM. Effect of silymarin on biochemical indicators in patients with liver disease: Systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(27):5004-17. DOI: 10.3748/wjg.v23.i27.5004

I.V. Koshurba<sup>1,2</sup>, M.O. Chyzh<sup>1</sup>, F.V. Hladkykh<sup>1,3</sup>, I.V. Belochkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine, NAS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Chernivtsi Regional Perinatal Center, Chernivtsi, Ukraine

<sup>3</sup>State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

#### INFLUENCE OF PLACENTA CRYOEXTRACT ON THE LIVER METABOLIC AND FUNCTIONAL STATE IN CASE OF D-GALACTOSAMINE HEPATITIS

**Background.** Viral hepatitis is one of the most common and dangerous diseases in the world and is the third most common infectious disease. The development of new, more effective and safer hepatoprotective drugs is an urgent task of biomedicine. A wide range of proven biological properties in cryoextract of human placenta, in particular the presence of antioxidant, immunomodulating and anti-inflammatory effects, suggests that it has a hepatoprotective effect. A model of D-galactosamine toxic hepatitis, which is similar to human viral hepatitis in terms of morphological and biochemical changes in the liver, was chosen for the study.

**Objective.** We are aimed to study the effect of the therapeutic and preventive administration of cryopreserved placenta extract on the metabolic and functional state of the liver in the model of D-galactosamine hepatitis in rats.

**Methods.** The study was conducted on 28 male rats weighing 200–220 g. Hepatitis was simulated by a single intraperitoneal injection of a 20% aqueous solution of D-galactosamine at a dose of 400 mg/kg. The cryoextract was administered in the treatment-prophylactic mode – 1 time per day for 3 days before the administration of D-galactosamine and another 2 days after the administration of the aminosugar (5 administrations in total).

**Results.** The development of experimental D-galactosamine hepatitis in rats leads to the formation of functional and metabolic disorders in the form of the activation of lipid peroxidation processes, a violation of pigment metabolism, a decrease in the protein-synthesizing function and the development of cytolytic syndrome, which were indicated by an increase ( $p < 0.001$ ) in the level of reactants with thiobarbituric acid in liver homogenates by 2.2 times, an increase ( $p < 0.001$ ) in the level of total bilirubin by 2.5 times, a decrease ( $p < 0.001$ ) in the albumin-globulin ratio by 46.8% and an increase ( $p < 0.001$ ) in the level of alanine-aminotransferases by 2.2 times and the level of aspartate-aminotransferases by 70.3% compared to the values of intact animals. Against the background of the administration of placenta cryoextract in experimental hepatitis, the level of reactants with thiobarbituric acid decreased ( $p < 0.001$ ) by 43.8%, the level of alanine-aminotransferases decreased ( $p < 0.001$ ) by 2.4 times, and the level of aspartate-aminotransferases decreased ( $p < 0.001$ ) by 45.3%; the level of total protein increased ( $p < 0.01$ ) by 17.4%, and the level of total bilirubin decreased ( $p < 0.001$ ) by 53.5% compared to the indicators of untreated animals.

**Conclusions.** Administration of cryopreserved placenta extract normalized metabolic processes in the liver and restored its functional state due to antioxidant and membrane-stabilizing effects, which weakened the cytolytic syndrome caused by the administration of D-galactosamine and restored the protein-synthesizing function of the liver. In addition, administration of the specified cryoextract normalized D-galactosamine-induced hyperbilirubinemia.

**Keywords:** cryopreserved placenta extract; hepatitis; D-galactosamine; aminotransferases; bilirubin.