

## ХАРАКТЕРИСТИКА ШЛУНКОВОЇ СЕКРЕЦІЇ ПІСЛЯ КРІОДЕНЕРВАЦІЇ ШЛУНКА ТА ЗАСТОСУВАННЯ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ

I.В. Кошурба<sup>1,2\*</sup>, Ф.В. Гладких<sup>1,3</sup>, М.О. Чиж<sup>1</sup>, М.М. Марченко<sup>4</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

<sup>4</sup>Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, Чернівці, Україна

\*Corresponding author: koshurba@gmail.com

Received 13 March 2023; Accepted 22 May 2023

**Проблематика.** Пептична виразка шлунка належить до числа найпоширеніших захворювань шлунково-кишкового тракту в усьому світі. Одним із методів лікування вказаної патології є стовбутова кріоденервація шлунка (СКШ), особливістю якої є збереження регенеративного потенціалу *n. vagus*. Серед сучасних засобів, здатних стимулювати процеси регенерації, нашу увагу привернув кріоконсервованний екстракт плаценти (КЕП).

**Мета.** Охарактеризувати стан шлункової секреції після кріоденервації шлунка та застосування кріоекстракту плаценти.

**Методика реалізації.** СКШ виконували шляхом кріовливу на передній та задній стовбури черевного відділу *n. vagus*. Шлункову секрецію досліджували за методикою Н.А. Shay.

**Результати.** На 30-й день після СКШ у шурів відзначалось статистично вірогідне ( $p < 0,001$ ) зниження загальної кислотності шлункового соку на 33,7 % та зниження ( $p < 0,01$ ) рівня вільної кислотності відносно показників інтактних тварин. Введення КЕП після СКШ привело до статистично вірогідно ( $p < 0,001$ ) зниження загальної кислотності на 24,2 % та статистично вірогідного ( $p < 0,001$ ) зниження рівня вільної кислотності на 48,7 % порівняно з показниками інтактних шурів. Це зумовило статистично вірогідне ( $p < 0,001$ ) зниження співвідношення “вільна/зв’язана кислотність” порівняно з показником інтактних тварин ( $1,4 \pm 0,03$  ум. од.), що перевищувало аналогічне співвідношення як на тлі застосування езомепразолу, так і після СКШ.

**Висновки.** Застосування КЕП сприяло частковій регенерації *n. vagus*, на що вказувало зростання рівня загальної кислотності до  $104,1 \pm 4,7$  ум. од. і статистично вірогідне ( $p < 0,001$ ) зниження співвідношення “вільна/зв’язана кислотність” порівняно з показником інтактних тварин.

**Ключові слова:** шлункова секреція; кислотність шлункового соку; стовбутова кріоденервація шлунка; кріоконсервування.

### Вступ

Пептична виразка (ПВ) належить до найпоширеніших захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у всьому світі. В Україні захворюваність на ПВ наближається до 1 млн пацієнтів. Часті рецидиви та тривала непрацездатність хворих дають змогу віднести ПВ до числа найбільш соціально значущих захворювань [1–4].

Провідний напрям лікування ПВ від початку ХХ ст. до сьогодні сформулював австрійський лікар К.Н. Schwarz, що відображено у постулаті “Немає кислоти – немає виразки” [5]. Встановлення впливу блукаючого нерва (*n. vagus*) на шлункову секрецію стало підґрунтям до виконання L.R. Dragsted хірургічної денервації шлунка шляхом ваготомії [6–9]. У 1972 р. J.W. Black

уперше описав рецептори гістаміну та синтезував перший антагоніст  $H_2$ -гістамінорецепторів – циметедин [10]. У 1973 р. J.G. Forte та співав. встановили роль водно-калієвої аденозинтрифосфатази ( $H^+/K^+$ -АТФ-ази) та запропонували створення першого інгібітора протонної помпи (ІПП) – омепразолу [11, 12].

Попри значні успіхи останніх 30 років, які знайшли своє відображення у положеннях шести Маастрихтських консенсусів з лікування ПВ (Маастрихт-I (1996 р.), II (2000 р.) III (2005 р.), IV (2010 р.), V (2016 р.), VI (2022 р.)), на сьогодні частота ускладнених форм ПВ, які потребують хірургічного лікування, й досі залишається достатньо високою. Хірургічна денервація нерідко проводиться при гастротомії з приводу ПВ, ускладненої гострою кровотокою [13–15]. У клінічній практиці найпоширенішими є стов-

бурова ваготомія з пілоропластиком, стовбурова ваготомія з антроектомією та селективна проксимальна ваготомія. Існує ціла низка варіантів денервації залежно від способу її виконання – кріоденервація, трансгастральна, трансезофагеальна медикаментозна, денервація електромагнітним полем, лазерна тощо [16, 17]. На особливу увагу заслуговує методика **стовбурової кріоденервації шлунка (СКШ)**, техніку якої розроблено та впроваджено Інститутом проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (проф. Є.Д. Хворостов, проф. Б.П. Сандомирський, проф. Сушков С.В. та ін.) у співпраці з клінічними науково-дослідними установами України та світу [18–20]. Конкурентною перевагою СКШ порівняно з іншими методиками денервації є збереження регенеративного потенціалу для часткового відновлення еферентної функції *n. vagus*, що є необхідним для підтримки трофічного забезпечення слизової оболонки шлунка, опосередкованого, зокрема, активацією ванілоїдних рецепторів (TRPV<sub>1</sub>) [21].

Серед сучасних засобів, здатних стимулювати процеси регенерації, зокрема нервової тканини, нашу увагу привернув кріоконсервований екстракт плаценти (КЕП) [22–24]. КЕП отримано науковцями Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (далі – ІПКіК НАН України) [25, 26].

Вибір КЕП як засобу для стимуляції нейрогенеративної регенерації після СКШ обумовлений наявністю у нього, крім нейротропної дії, цілої низки цінних біологічних ефектів – протизапальної, антиоксидантної, імуномодельовальної, репаративної, гепатопротекторної, нефропротекторної, метаболотропної, остеотропної, кардіопротекторної дії тощо [28–31]. Плацентарна терапія застосовується в комплексному лікуванні захворювань і регенерації тканин від початку ХХ ст. У 1933 р. проф. В.П. Філатов запропонував використовувати препарати плаценти як допоміжну терапію при пересадці тканин, що дало йому можливість у 1943 р. здійснити часткову наскрізну трансплантацію рогівки. У попередніх дослідженнях продемонстрована виражена противиразкова активність КЕП, що може мати органічне поєднання при застосуванні на тлі кріоденервації шлунка [25, 26, 36].

На сьогодні лікування кислотозалежних захворювань ШКТ передбачає обов'язкову кислотосупресивну терапію, “золотим” стандар-

том якої вважається застосування ІПП. Препарати цієї групи (омепразол, езомепразол, ланзопразол тощо) вводять до майже усіх існуючих схем лікування ПВ і широко застосовують як при стаціонарному, так і при амбулаторному лікуванні. Саме тому при вивченні ефективності кислотосупресії при СКШ нами вибрано за еталон саме фармакологічний спосіб зниження кислотності в шлунку, зокрема – застосування езомепразолу без жодних хірургічних маніпуляцій. Цей вибір обґрунтований широковживаністю ІПП у практичній охороні здоров'я, хоча і має принципово інший, на відміну від СКШ, шлях зниження секреторної активності шлунка.

*Мета роботи* – охарактеризувати стан шлункової секреції після кріоденервації шлунка та застосування кріоекстракту плаценти порівняно з фармакологічною кислотосупресією езомепразолом.

### Матеріали і методи

Дослідження проведено на нелінійних лабораторних щурах-самцях масою 200–220 г на базі відділу експериментальної кріомедицини ІПКіК НАН України та навчально-наукового інституту біології, хімії та біоресурсів Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича МОН України.

СКШ виконували під інгаляційним наркозом шляхом кріовпливу на передній та задній блукаючі стовбури (*truncus vagalis anterior et posterior*) черевного відділу (*pars abdominalis*) *n. vagus* за допомогою кріоінструмента КД-3 (Фізико-технічний інститут низьких температур ім. Б.І. Веркіна НАН України, Харків) і мідного аплікатора у формі незамкнутого на 2/3 кола з температурою робочої поверхні –120 °С. Час кріовпливу становив 30 с [32, 33]. Шлункову секрецію досліджували на 30-й день експерименту через 4 год після останнього введення досліджуваних препаратів.

Піддослідних тварин рандомізували на 4 групи:

I – інтактні щури ( $n = 7$ );

II – щури ( $n = 7$ ), яким внутрішньошлунково (в/ш) вводили езомепразол у дозі 50 мг/кг [35, 36];

III – щури ( $n = 7$ ) після СКШ;

IV – щури ( $n = 7$ ) після СКШ, яким внутрішньом'язово (в/м) вводили КЕП (0,16 мл/кг маси тіла) [35, 36].

КЕП отримано на Державному підприємстві “Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини НАН, Національної академії медичних наук та МОЗ України” у вигляді ампульованого препарату “Кріоцелл-кріоекстракт плаценти”. Заготівлю, консервування та гіпотермічне зберігання КЕП виконували згідно з методикою, розробленою в ІПКіК НАН України. Донорами плацент виступають здорові породілля, що повинні бути обстежені аналогічно донорам крові. Плацента заготовлюється після операції кесарів розтин. Препарати підлягають обов’язковому обстеженню на пренатальні інфекції, сифіліс, синдром набутого імунodefіциту людини, гепатити А, В, С, цитомегаловірусну інфекцію. Перед кріоконсервуванням плаценту відмивають від крові, фрагментують, відділяють амніотичну оболонку та опускають у флакони із 0,2 л 0,9 %-вого розчину КСІ, 250 мг канаміцину та 4 мл димексиду.

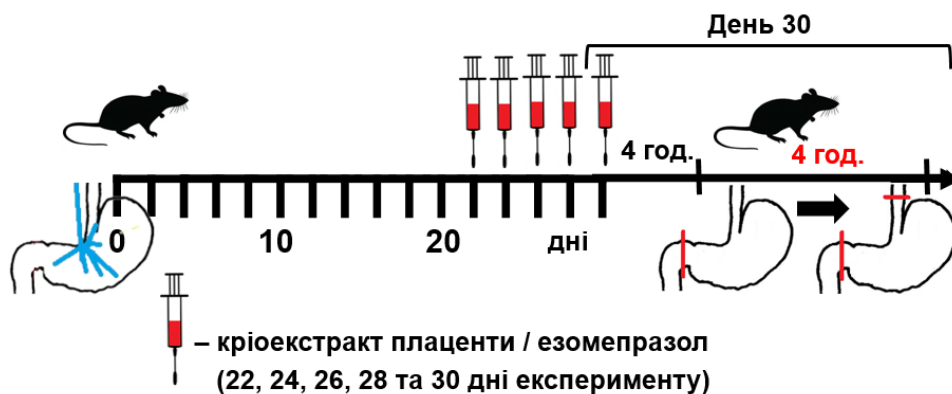
Фрагменти плацентарної тканини опускають у флакон із 0,5 л 0,9 %-вого розчину NaCl. Флакон збовтують упродовж 1-2 хв, зливають надосад і доливають новий фізіологічний розчин. Цю процедуру повторюють 5-6 разів. До диспергованої тканини додають 0,9 %-вого розчину NaCl (1:2), витримують добу за температури 4 °С і центрифугують 15–20 хв за 4000 об/хв. Одержаний надосад фільтрують через фільтри діаметром 0,22 мкм, фасують в ампули прозорого скла по 1,8 мл і зберігають у рідкому азоті [21, 27, 35].

Як референс-препарат вибрано ІПП – езомепразол (АТ “Активіс”, Ісландія) в дозі 50 мг/кг в/шл. За даними [2, 4], клінічне застосування вказаного лікарського засобу приводить до сталої підтримки рН у шлунку на рівні 4 та вище, що сприяє загоєнню виразкових дефектів, а також підтримує ПВ у стадії ремісії.

КЕП та езомепразол вводили через день упродовж 10 діб, відповідно на 22, 24, 26, 28 і 30-й дні експерименту (рисунок).

Шлункову секрецію досліджували за методикою Н.А. Шау [37]. Протягом 24 год шури були позбавлені доступу до їжі. Після лапаротомії по білій лінії живота наркотизованим шурам накладали лігатуру на пілоричний сфінктер шлунка та пошарово ушивали операційну рану. Через 4 год проводили релапаратомію під інгаляційним наркозом і накладали лігатуру на кардіальний сфінктер, після чого тварин виводили з експерименту шляхом цервікальної дислокації, проводили екстирпацію шлунка та збір його вмісту у пробірки [37]. Інтенсивність секреції оцінювали за об’ємом шлункового соку в мілілітрах на 100 г маси тварини. В одержаному соці вимірювали загальну та вільну кислотність (концентрацію НСІ) шляхом титрування шлункового соку за методикою L. Michaelis 0,1 N розчином гідроксиду натрію (NaOH) за наявності індикаторів фенолфталеїну та бромтимолового синього. Кислотність виражали кількістю мілілітрів 0,1 N розчину NaOH, необхідного для нейтралізації 100 мл шлункового соку (ум. од.). Зв’язану кислотність визначали за різницею між показниками загальної та вільної кислотності [32].

**Методи статистичної обробки.** Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми Microsoft Office Excel (Microsoft Corporation, США). Оцінку характеру розподілу величин у кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W-критерію Шапіро–Вілка (*Shapiro–Wilk test*). Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена (*Levene’s test*). За нормально-го розподілу незалежних величин відмінності між групами визначали шляхом однофакторно-



**Рисунок:** Дизайн дослідження впливу кріоекстракту плаценти на стан шлункової секреції після стовбурової кріоденервації шлунка у шури

го дисперсійного аналізу (ANOVA). Цифрові дані за 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 [38].

**Біоетичні аспекти дослідження.** Всі експериментальні дослідження над лабораторними тваринами виконано з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей. Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комітетом з

біоетики при ІПКіК НАН України (витяг із протоколу № 2 від 22 листопада 2022 р.).

### Результати

На 30-й день після СКШ у щурів відзначалось статистично вірогідне ( $p < 0,001$ ) зниження загальної кислотності шлункового соку на 33,7 % відносно показників інтактних тварин. Її значення становило  $91,0 \pm 2,3$  ум. од. (мл 0,1N NaOH/100 мл). Указані зміни відбувались переважно за рахунок зниження ( $p < 0,01$ ) рівня вільної кислотності на 75,4 %, тоді як частка зв’язаної кислотності статистично вірогідно ( $p < 0,01$ ) перевищувала показники інтактних тварин на 24,9 % (таблиця). Дисбаланс у рівнях вільної та зв’язаної кислотності при-

**Таблиця:** Стан шлункової секреції у щурів на тлі введення кріоконсервованого екстракту плаценти після стовбурової кріоденервації шлунка ( $M \pm m$  (95 % ДІ,  $n = 28$ ))

Досліджуваний показник	Умови експерименту			
	I група	II група	III група	IV група
	Інтактні щури	Езомерпазол	СКШ	СКШ + КЕП
<i>n</i>	7	7	7	7
Об’єм шлункового соку, мл/100 г маси тварин	$1,6 \pm 0,11$ (95 % ДІ: 1,4–1,8)	$2,0 \pm 0,14$ (95 % ДІ: 1,7–2,3) $p_{1-2} = 0,04$	$1,7 \pm 0,16$ (95 % ДІ: 1,4–2,0) $p_{1-2} = 0,5$ $p_{2-4} = 0,2$	$1,7 \pm 0,22$ (95 % ДІ: 1,3–2,2) $p_{1-2} = 0,5$ $p_{2-4} = 0,4$ $p_{3-4} = 1,0$
Загальна кислотність шлункового соку, мл 0,1 N NaOH/100 мл	$137,3 \pm 1,7$ (95 % ДІ: 133,9–140,7)	$73,0 \pm 3,8$ (95 % ДІ: 65,5–80,5) $p_{1-2} < 0,001$	$91,0 \pm 2,3$ (95 % ДІ: 86,6–95,4) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$	$104,1 \pm 4,7$ (95 % ДІ: 94,9–113,4) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,03$
Вільна кислотність, мл 0,1 N NaOH/100 мл	$80,1 \pm 1,4$ (95 % ДІ: 77,5–82,8)	$15,0 \pm 1,4$ (95 % ДІ: 12,2–17,8) $p_{1-2} < 0,001$	$19,7 \pm 0,8$ (95 % ДІ: 18,1–21,3) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,01$	$41,1 \pm 1,8$ (95 % ДІ: 37,7–44,6) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Зв’язана кислотність, мл 0,1 N NaOH/100 мл	$57,1 \pm 0,9$ (95 % ДІ: 55,3–59,0)	$58,0 \pm 3,4$ (95 % ДІ: 51,4–65,6) $p_{1-2} = 0,8$	$71,3 \pm 1,8$ (95 % ДІ: 67,7–74,9) $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$	$63,0 \pm 3,2$ (95 % ДІ: 56,8–69,2) $p_{1-4} = 0,1$ $p_{2-4} = 0,3$ $p_{3-4} = 0,04$
Співвідношення “вільна/зв’язана кислотність”	$1,4 \pm 0,03$ (95 % ДІ: 1,3–1,5)	$0,3 \pm 0,03$ (95 % ДІ: 0,2–0,3) $p_{1-2} < 0,001$	$0,3 \pm 0,01$ (95 % ДІ: 0,3–0,3) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,7$	$0,7 \pm 0,02$ (95 % ДІ: 0,6–0,7) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$

**Примітки.** Індексами 1, 2, 3, 4 указано номер групи, між показниками яких проведено порівняння;  $p_{2-1}$  – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників; СКШ – стовбурова кріоденервація шлунка, КЕП – кріоконсервований екстракт плаценти, ДІ – довірчий інтервал.

звів до статистично вірогідного ( $p < 0,001$ ) зниження співвідношення “вільна/зв’язана кислотність” на 78,6 % відносно показників інтактних тварин.

Порівняльна оцінка впливу СКШ та 5-денного введення езомепразолу показала, що у тварин, яким вводили вказаний ІПП, рівень загальної кислотності знижувався більшою мірою, ніж після СКШ. Відповідно, цей показник статистично вірогідно ( $p < 0,01$ ) був на 19,9 % нижчим за показники шурів на 30-й день після СКШ та на 46,8 % нижчим ( $p < 0,001$ ) за показники інтактних тварин. Оцінка співвідношення “вільна/зв’язана кислотність” показала, що на тлі застосування езомепразолу, як і після СКШ, вказане співвідношення мало зіставне зниження на 78,6 % відносно показника інтактних тварин, проте, на відміну від шурів після СКШ, зниження кислотності при застосуванні езомепразолу відбувалось виключно за рахунок статистично вірогідного ( $p < 0,001$ ) зменшення на 81,3 % рівня вільної кислотності. Рівень зв’язаної кислотності на тлі застосування езомепразолу практично не відрізнявся від показників інтактних шурів і становив  $58,0 \pm 3,1$  ум. од. Крім того, у тварин на тлі введення езомепразолу відзначено статистично вірогідне ( $p = 0,04$ ) збільшення на 25,0 % об’єму шлункового соку порівняно з показниками інтактних шурів.

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

Вказані зміни відбулись переважно за рахунок статистично вірогідного ( $p < 0,001$ ) зниження рівня вільної кислотності на 48,7 % порівняно з показниками інтактних шурів. Цей показник на 108,6 % ( $p < 0,001$ ) перевищував рівень вільної кислотності шлункового соку тварин після СКШ, яким не вводили КЕП.

Крім того, встановлено, що рівень зв’язаної кислотності у шурів, яким після СКШ п’ятиразово вводили КЕП, на 10,3 % ( $p = 0,1$ ) перевищував показники інтактних шурів ( $57,1 \pm 0,9$ ) та становив, відповідно,  $63,0 \pm 3,2$  ум. од., що на 11,6 % ( $p = 0,04$ ) було нижче за показники тварин після СКШ, яким КЕП не вводили. Наведені зміни з боку кислотності призвели до статистично вірогідного ( $p < 0,001$ ) зниження співвідношення “вільна/зв’язана кислотність” лише на 50,0 % порівняно з показником інтакт-

них тварин ( $1,4 \pm 0,03$  ум. од.), що на 133,4 % перевищувало аналогічне співвідношення як на тлі застосування езомепразолу, так і після СКШ.

### Обговорення

Методологічною особливістю проведеного дослідження стала кріоденервація шлунка шляхом одночасного кровопливу на обидва стовбури *n. vagus* у його черевному відділі. У клінічній практиці існують й інші види денервації шлунка – селективна проксимальна ваготомія, однобічна стовбурова ваготомія тощо. Проте, як відомо, ефективність СКШ значною мірою залежить від тривалості кровопливу (30, 40 або 60 с) і власне температури. Тому, з огляду на варіативність температурно-часових параметрів, може мати різну виразність кислотосупресивна дія, що слугуватиме підґрунтям для подальших досліджень. Вибір кровопливу саме на обидва стовбури *n. vagus* зумовлений максимальною кислотосупресивною дією саме цього підходу, оскільки, як відомо, збудження блукаючого нерва приводить до стимуляції М-холінорецепторів, вивільнення гастрину з G-клітин шляхом гальмування секреції соматостатину  $\delta$ -клітинами антрального відділу шлунка та прямої стимуляції G-клітин, зниження порога чутливості парієтальних клітин до циркулюючого гастрину, а в результаті – до посилення секреції хлористоводневої кислоти (НСІ).

Метою денервації шлунка є зниження кислотності шлункового соку, оскільки саме це прискорює загоєння виразкових уражень шлунка. Зниження кислотності шлункового соку є важливою стратегією в лікуванні цілої низки гастроінтестинальних захворювань. З цією метою на сьогодні використовують різні методи кислотосупресії, що різняться за механізмом дії та ступенем ефективності [39, 40]. Антациди, такі як алюмінію фосфат, карбальдрат, симальдрат тощо, зменшують кислотність шлункового соку шляхом нейтралізації НСІ. Проте цей метод не вирішує проблему підвищеної кислотності шлункового соку повністю та має деякі обмеження у використанні. Антациди можуть взаємодіяти з іншими ліками та послаблювати їх ефективність. Крім того, деякі антациди можуть містити велику кількість натрію, що може бути шкідливим для пацієнтів із високим артеріальним тиском або нирковою недостатністю. Також відомо, що тривале використання антацидів може приз-

вести до зниження рівня кальцію в організмі, що може спричинити остеопороз [41].

Іншим підходом до кислотосупресії є застосування блокаторів  $H_2$ -рецепторів гістаміну, таких як ранітидин, фамотидин, циметидин тощо. Вони зменшують кислотність шлункового соку блокуванням дії гістаміну, що стимулює вироблення НСІ. Проте ефективність  $H_2$ -гістаміноблокаторів може бути недостатньою в деяких випадках, особливо при великих виразках або коли виразка розташована в глибоких шарах стінки шлунка [42]. У таких випадках можуть бути необхідні більш ефективні методи лікування, наприклад ІПП або хірургічне втручання. ІПП, такі як езомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол, рабепразол тощо, є найбільш ефективним методом кислотосупресії, що забезпечує максимальне зменшення рівня кислотності шлункового соку. ІПП блокують функцію протонної помпи в парієтальних клітинах, що відповідають за вироблення кислоти, тим самим знижуючи рівень кислотності шлункового соку. ІПП широко використовуються в лікуванні хворих із пептичними виразками [43, 44].

Серед ІПП як препарат порівняння нами вибрано широкоживаний засіб із доведеною кислотосупресивною дією – езомепразол. Однією з переваг цього засобу є його висока ефективність порівняно з іншими ІПП. За даними досліджень [45], він здатний підвищити рівень рН у шлунку до значень, які не досягаються іншими препаратами, такими як  $H_2$ -гістаміноблокатори й антациди. Крім того, езомепразол має довготривалу дію, тому зазвичай його можна приймати один раз на день. Перевагою езомепразолу є те, що він добре переноситься пацієнтами і його прийом зазвичай не супроводжується серйозними побічними ефектами [45]. Саме тому в нашому дослідженні ми зіставляли за ефективністю два перевірених часом методи шлункової кислотосупресії – СКШ, модифіковану введенням КЕП, порівнювали із застосуванням ІПП езомепразолу.

Результати дослідження показали, виконання СКШ на 30-й день експерименту приводить до стійкого зниження загальної кислотності на 33,7 % відносно показників інтактних щурів. Це є дещо нижчим за показники тварин, яким вводили езомепразол, проте вказані зміни з боку агресивного середовища шлунка здатні забезпечити рубцювання виразкових дефектів і перевести ПВ у стадію ремісії. За-

стосування езомепразолу привело до зниження рівня загальної кислотності на 46,8 % відносно показників інтактних тварин. З моменту появи омепразолу в 1989 р. ІПП стали основним засобом лікування захворювань, пов'язаних із кислотністю. Хоча всі представники цього класу діють подібним чином, пригнічуючи активну секрецію кислоти парієтальними клітинами, існують невеликі відмінності між ІПП, що стосуються їхніх фармакокінетичних властивостей, метаболізму та клінічних показань, схвалених Управлінням з контролю за харчовими продуктами та ліками Сполучених Штатів Америки. Водночас кожен із них ефективний у лікуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та неускладненої або ускладненої ПВ. Незважаючи на їхню загальну ефективність, ІПП мають певні обмеження, пов'язані з їх коротким періодом напіврозпаду в плазмі та потребою в дозуванні, пов'язаному з прийомом їжі, що може призвести до низки ускладнень у деяких пацієнтів, особливо вночі. Крім того, виразна зміна кислотності в перспективі може слугувати підґрунтям розвитку синдрому надлишкового бактеріального росту та інших відомих побічних ефектів ІПП [46, 47]. Тривале застосування високих доз ІПП впливає на засвоєння кальцію, магнію та вітаміну  $B_{12}$ , оскільки кислота сприяє засвоєнню та іонізації менш розчинних форм харчового кальцію та вивільненню вітаміну  $B_{12}$ , зв'язаного з їжею. Серед пацієнтів, які приймали ІПП двічі на день, майже 40,0 % збільшили дозу через постійні нічні симптоми. Відновлення секреції шлункової кислоти протягом ночі, що називається “нічним кислотним проривом”, часто спостерігається при прийомі ІПП один раз на добу [48].

Головною особливістю СКШ із запропонованими параметрами (експозиція 30 с із температурою робочої поверхні  $-120\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) є явище кріоневролізу, яке, на відміну від класичної хірургічної денервації, має тенденцію до регенерації нервової тканини [49, 50]. Підґрунтям часткового відновлення пошкоджених аксонів слугує особливий вид невролізу, який викликається зазначеними температурно-експозиційними характеристиками, – валлерівська дегенерація. Субпериневральне пошкодження великих мієлінізованих аксонів, викликане кріовпливом, підлягає транзиторному заміщенню шванівськими клітинами, а в подальшому – регенерації аксонів [13, 51].

Застосування КЕП вірогідно сприяло частковій регенерації *n. vagus*, на що вказувало ще

більше зростання рівня загальної кислотності до  $104,1 \pm 4,7$  ум. од., що в той же час було на достатньому рівні нижчим за показники інтактних тварин ( $137,3 \pm 1,7$  ум. од.).

Процес відновлення *n. vagus* після СКШ пов'язаний із кількома факторами, зокрема з ангиогенезом, проліферацією клітин, диференціацією та міграцією. У той же час інтеракції між цими факторами не є добре зрозумілими, і механізми, що лежать в основі відновлення нерва, ще потребують подальшого дослідження. Фактори росту, які містяться в КЕП, можуть відігравати важливу роль у відновленні *n. vagus*. Ці фактори мають потенціал для стимулювання клітинних процесів, зокрема проліферації та диференціації, що може сприяти збільшенню об'єму тканин і відновленню нервових з'єднань. Як відомо, до складу препаратів плаценти входить низка факторів росту: гепатоцитів (hepatocyte growth factor – HGF), інсуліноподібний (insulin-like growth factor – IGF), фібробластів (fibroblast growth factor – FGF), епідермальний (epidermal growth factor – EGF), нервів (nerve growth factor – NGF), колоніестимулювальний (colony stimulating factor – CSF) тощо.

Фактор росту нервів (nerve growth factor – NGF) є ключовим у відновленні нервової тканини. NGF є глікопротеїном, який залучається до специфічних рецепторів на поверхні нервових клітин, що активує різноманітні сигнальні шляхи. Це приводить до збільшення проліферації та міграції нервових клітин, а також збільшення синаптичних зв'язків між ними. Гепатоцитарний фактор росту (HGF) відіграє важливу роль у регулюванні різних процесів у тканинах, включаючи проліферацію, міграцію та диференціацію клітин. HGF також може стимулювати регенерацію нервових тканин і зменшувати запалення. Інсуліноподібний фактор росту (IGF) впливає на клітинний ріст і розмноження, збільшення продукції білків і стимулювання регенерації тканин. IGF може також допомагати відновленню нервових тканин і сприяти розвитку синапсів. Фібробластовий фактор росту (FGF) регулює різні процеси регенерації тканин, включаючи проліферацію, міграцію та диференціацію клітин. FGF також може знижувати запалення та покращувати заживлення ран. Епідермальний фактор росту (EGF) відіграє важливу роль у регулюванні процесів репарації тканин, зокрема відновлення епітелію та регенерації нервових тканин [52, 53].

Крім того, плацента є джерелом системних білкових і стероїдних гормонів, цитомединів, імунних факторів та інших біоактивних речовин, які можуть мати вплив на стан шлункової секреції. Наприклад, естрогени, прогестерон та інші стероїдні гормони, які містяться в плаценті, можуть впливати на рівень секреції шлункового соку. Також плацента містить імунні фактори, такі як імуноглобуліни, які здатні зменшувати запальні процеси в шлунку та покращувати його функцію. Плацента містить також більшість компонентів, які є в крові, таких як глюкоза, амінокислоти, ліпіди та інші. Ці компоненти можуть підтримувати метаболічну активність тканин і стимулювати ріст клітин. Таким чином, КЕП може допомогти відновленню метаболічних процесів і забезпечити енергію для клітин, які активно розмножуються та відновлюються після СКШ [22, 24].

Варто зазначити й те, що у тварин, яким вводили КЕП після СКШ, відзначалась нормалізація співвідношення вільної та зв'язаної кислотності, що сприяє балансу між факторами агресії та факторами захисту в слизовій оболонці шлунка, не порушуючи при цьому фізіології процесів травлення.

Це узгоджується з даними [35] про здатність КЕП знижувати агресивність шлункового соку шляхом зниження вільної та збільшення зв'язаної кислотності шлункового соку, не впливаючи при цьому на рівень загальної кислотності. Цим самим забезпечується підтримка його ролі у перетравленні вмісту шлунка, на відміну кислотосупресивних засобів.

Саме здатність КЕП впливати на співвідношення “вільна/зв'язана кислотність” виступає одним із механізмів його гастроцитопроєктивної активності [35]. З аналізу механізму дії КЕП на шлункову секрецію можна зробити висновок, що збільшення зв'язаної кислотності та зниження вільної кислотності шлункового соку, що спричиняється застосуванням КЕП, можуть бути пов'язані з його впливом на секрецію гастрину. Крім того, КЕП може впливати на секрецію протеогліканів – речовин, які захищають слизову оболонку шлунка від пошкоджень [35].

Здатність КЕП стимулювати нейрорегенерацію *n. vagus* після СКШ може слугувати підґрунтям проведення подальших досліджень за різних температурно-часових параметрів кровопливу.

## Висновки

На 30-й день після СКШ у щурів відзначалося статистично вірогідне ( $p < 0,001$ ) зниження загальної кислотності шлункового соку на 33,7 % і зниження ( $p < 0,01$ ) рівня вільної кислотності на 75,4 % відносно показників інтактних тварин. Це привело до статистично вірогідного ( $p < 0,001$ ) зниження співвідношення “вільна/зв’язана кислотність” на 78,6 % відносно показників інтактних тварин.

Введення КЕП після СКШ привело до статистично вірогідно ( $p < 0,001$ ) зниження загальної кислотності на 24,2 % і статистично вірогідного ( $p < 0,001$ ) зниження рівня вільної кислотності на 48,7 % порівняно з показниками інтактних щурів. Це зумовило статистично вірогідне ( $p < 0,001$ ) зниження співвідношення “вільна/зв’язана кислотність” лише на 50,0 %

порівняно з показником інтактних тварин ( $1,4 \pm 0,03$ ), що на 133,4 % перевищувало аналогічне співвідношення як на тлі застосування езомепразолу, так і після СКШ.

## Фінансування

Дослідження фінансується видатками Державного бюджету України та виконано в рамках науково-дослідної роботи 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 інтересів до розкриття.

## References

- [1] Sabadishin RO. Gastric ulcer: etiological and pathogenetic causes. *Med Ukr.* 2021;7(253):24-7. DOI: 10.37987/1997-9894.2021.7(253).245652
- [2] Bereda G. Peptic ulcer disease: Definition, pathophysiology, and treatment. *J Biomed Bio Sci.* 2021;1(2):1-10.
- [3] Shell EJ. Pathophysiology of peptic ulcer disease. *Physician Assistant Clinics.* 2021;6(4):603-11. DOI: 10.1016/j.cpha.2021.05.005
- [4] Dunlap JJ, Patterson S. Peptic ulcer disease. *Gastroenterol Nurs.* 2019;42(5):451-4. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000478
- [5] Fatovic-Ferencic S, Banic M. No acid, no ulcer: Dragutin (Carl) Schwarz (1868-1917), the man ahead of his time. *Dig Dis.* 2011;29(5):507-10. DOI: 10.1159/000334384
- [6] Lagoo J, Pappas TN, Perez A. A relic or still relevant: the narrowing role for vagotomy in the treatment of peptic ulcer disease. *Am J Surg.* 2014;207(1):120-6. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.02.012
- [7] Turnage RH, Sarosi G, Cryer B, Spechler S, Peterson W, Feldman M. Evaluation and management of patients with recurrent peptic ulcer disease after acid-reducing operations: a systematic review. *J Gastrointest Surg.* 2003;7(5):606-26. DOI: 10.1016/s1091-255x(02)00034-3
- [8] Palanivelu C, Jani K, Rajan PS, Kumar KS, Madhankumar MV, Kavalakat A. Laparoscopic management of acid peptic disease. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2006;16(5):312-6. DOI: 10.1097/01.sle.0000213742.70030.96
- [9] Hurtado-Andrade H. Surgical treatment of peptic ulcer. *Rev Gastroenterol Mex.* 2003;68(2):143-55.
- [10] Brimblecombe RW, Duncan WA, Durant GJ, Ganellin CR, Parsons ME, Black JW. The pharmacology of cimetidine, a new histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist. *Br J Pharmacol.* 1975;53(3):435-6.
- [11] Jani K, Saxena A, Kothari A. Laparoscopic truncal vagotomy with gastrojejunostomy. *J Indian Med Assoc.* 2010;108(10):648-51.
- [12] Abdel-Salam WN, Katri KM, Bessa SS, El-Kayal el-SA. Laparoscopic-assisted truncal vagotomy and gastro-jejunostomy: trial of simplification. *J Laparoendosc Adv Surg Tech. A.* 2009 Apr;19(2):125-7. DOI: 10.1089/lap.2008.0250
- [13] Wu SC, Cheng HT, Wang YC, Tzeng CW, Hsu CH, Muo CH. Decreased risk of liver and intrahepatic cancer in non-H. pylori-infected perforated peptic ulcer patients with truncal vagotomy: a nationwide study. *Sci Rep.* 2021;11(1):15594. DOI: 10.1038/s41598-021-95142-z
- [14] Lavigne ME, Wiley ZD, Martin P, Way LW, Meyer JH, Slesinger MH, et al. Gastric, pancreatic, and biliary secretion and the rate of gastric emptying after parietal cell vagotomy. *Am J Surg.* 1979;138(5):644-51. DOI: 10.1016/0002-9610(79)90337-4
- [15] Boulos PB, Faber RG, Whitfield PF, Parkin JV, Hobsley M. Relationship between insulin- and histamine-stimulated gastric secretion before and after vagotomy. *Gut.* 1983;24(6):549-56. DOI: 10.1136/gut.24.6.549
- [16] Koo J, Lam SK, Boey J, Lee NW. Gastric acid secretion and its predictive value after vagotomy for perforated duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol.* 1983;18(7):929-34. DOI: 10.3109/00365528309182117
- [17] Lundegårdh G, Ekblom A, McLaughlin JK, Nyrén O. Gastric cancer risk after vagotomy. *Gut.* 1994;35(7):946-9. DOI: 10.1136/gut.35.7.946



- [18] Cohen F, Valleur P, Serra J, Brisset D, Chiche L, Hautefeuille P. Relationship between gastric acid secretion and the rate of recurrent ulcer after parietal cell vagotomy. *Ann Surg.* 1993;217(3):253-9. DOI: 10.1097/0000658-199303000-00007
- [19] Aumpan N, Mahachai V, Vilaichone RK. Management of Helicobacter pylori infection. *JGH Open.* 2022;7(1):3-15. DOI: 10.1002/jgh3.12843
- [20] Chyzh MO, Belochkina IV, Hladkykh FV. Cryosurgery and physical medicine in treatment of cancer. *Ukr J Radiol Oncol.* 2021;29(2):127-49. DOI: 10.46879/ukroj.2.2021.127-149
- [21] Hladkykh FV. Characteristic of mechanisms of antiulcerogenic action of agents of vanilloid receptors (TRPV1) on the model of gastropathy induced by acetylsalicylic acid. *Pharm Pharmacol.* 2017;5(3):283-301. DOI: 10.19163/2307-9266-2017-5-3-283-301
- [22] Pan SY, Chan MKS, Wong MBF, Klokol D, Chernykh V. Placental therapy: An insight to their biological and therapeutic properties. *J Med Ther.* 2017;1(3):1-6. DOI: 10.15761/JMT.1000118
- [23] Koshurba IV, Chyzh MO, Hladkykh FV, Belochkina IV. Influence of placenta cryoextract on the liver metabolic and functional state in case of D-galactosamine hepatitis. *Innov Biosyst Bioeng.* 2022;6(2):64-7. DOI: 10.20535/ibb.2022.6.2.264774
- [24] Tarnawski AS, Ahluwalia A. The critical role of growth factors in gastric ulcer healing: the cellular and molecular mechanisms and potential clinical implications. *Cells.* 2021;10(8):1964. DOI: 10.3390/cells10081964
- [25] Hladkykh FV. Experimental study of the antiulcer effect of cryopreserved placenta extract on a model of acetylsalicylic acid-induced ulcerogenesis. *Curr Issues Pharm Med Sci.* 2022;35(2):89-94. DOI: 10.2478/cipms-2022-0017
- [26] Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO. Comparative characteristics of antiulcer activity of placental cryoextract under different modes of application in the experiment. *Actual Probl Modern Med Bull Ukr Med Stomatolog Acad.* 2022;22(2):65-70. DOI: 10.31718/2077-1096.22.2.65
- [27] Hladkykh FV, Koshurba IV, Chyzh MO. Characteristics of the antiulcerogenic activity of cryopreserved placenta extract in acute and chronic lesions of the stomach. *Modern Med Technol.* 2023;1:62-8. DOI: 10.34287/MMT.1(56).2023.10
- [28] Hladkykh FV. The effect of meloxicam and cryopreserved placenta extract on initial inflammatory response (an experimental study). *Ceska Slovenska Farmacie.* 2021;70(5):179-85. DOI: 10.5817/CSF2021-5-179
- [29] Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO, Belochkina IV, Rubleva TV. Hepatotropic effects of triple antiulcer therapy and placenta cryoextract: the role of sex factors in lipoperoxidation. *Fiziol Zh.* 2022;68(5):25-32. DOI: 10.15407/fz68.05.025
- [30] Chyzh MO, Koshurba IV, Marchenko MM, Hladkykh FV, Belochkina IV. Gender determinism of the effect of placenta cryoextract on the hepatotropic effects of esomeprazole, clarithromycin and metronidazole in chronic liver damage. *Modern Med Technol.* 2023;1:55-61. DOI: 10.34287/MMT.1(56).2023.9
- [31] Hladkykh FV. Anti-inflammatory properties of diclofenac sodium on the background of combined use with cryopreserved placenta extract in the experiment. *Probl Cryobiol Cryomed* 2021;31(4):364-7. DOI: 10.15407/cryo31.04.364
- [32] Vogel HG, editor. *Drug discovery and evaluation: Pharmacological assays.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2008. 2071 p. DOI: 10.1007/978-3-540-70995-4
- [33] Chyzh M, Belozorov I, Aschabov D, Komyshanchenko D, Globa V, Marchenko L, et al. Cryosurgical method for nervus vagus ablation in experimental studies. *Probl Cryobiol Cryomed.* 2020;30(1):90-8. DOI: 10.15407/cryo30.01.090
- [34] Simons CT, Kulchitsky VA, Sugimoto N, Homer LD, Székely M, Romanovsky AA. Signaling the brain in systemic inflammation: which vagal branch is involved in fever genesis? *Am J Physiol.* 1998;275(1):63-8. DOI: 10.1152/ajpregu.1998.275.1.R63
- [35] Hladkykh F, Chyzh M. Modulation of meloxicam-induced changes in gastrointestinal and motor activity of the stomach by applying placenta cryoextract. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci.* 2021;64(1):84-94. DOI: 10.25040/ntsh2021.01.08
- [36] Hladkykh FV. Gastrocytoprotective properties of cryopreserved placenta extract in combined action of low temperatures and inhibition of cyclooxygenase. *Acta Facultatis Medicae Naissensis.* 2022;39(1):48-56. DOI: 10.5937/afmna39-33036
- [37] Shay H, Komarov S, Fels SS, Meranze D, Gruenshtein M, Siple H. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology.* 1945;5:43-61.
- [38] Zar JH. *Biostatistical analysis.* 5 ed. Englewood: Prentice-Hall; 2014. 960 p.
- [39] Tolbert MK. Gastroprotective THERAPY. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2021 Jan;51(1):33-41. DOI: 10.1016/j.cvsm.2020.09.001
- [40] Koyyada A. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapie.* 2021;76(1):13-21. DOI: 10.1016/j.therap.2020.06.019
- [41] Garg V, Narang P, Taneja R. Antacids revisited: review on contemporary facts and relevance for self-management. *J Int Med Res.* 2022;50(3):3000605221086457. DOI: 10.1177/03000605221086457
- [42] Iwagami M, Kumazawa R, Miyamoto Y, Ito Y, Ishimaru M, Morita K, et al. Risk of cancer in association with ranitidine and nizatidine vs other H2 blockers: Analysis of the Japan Medical Data Center Claims Database 2005-2018. *Drug Saf.* 2021;44(3):361-71. DOI: 10.1007/s40264-020-01024-0
- [43] Lespessailles E, Toumi H. Proton pump inhibitors and bone health: An update narrative review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10733. DOI: 10.3390/ijms231810733

- [44] Hladkykh FV, Chyzh MO. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a modern understanding of the mechanisms of damage to the digestive tract, the shortcomings of pathogenetic drugs and prospects for biological therapy of NSAID-induced esophagogastroenterocolonopathy. *Gastroenterology*. 2020;54(4):253-66. DOI: 10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714
- [45] Xu Y, Tian X, Wang W, Tian W, Zhang T, Sun J, et al. Pharmacokinetics of esomeprazole in critically ill patients. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:621406. DOI: 10.3389/fmed.2021.621406
- [46] Rao SSC, Bhagatwala J. Small intestinal bacterial overgrowth: Clinical features and therapeutic management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(10):e00078. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000078
- [47] Ward EK, Schuster DP, Stowers KH, Roysse AK, Ir D, Robertson CE, et al. The effect of PPI use on human gut microbiota and weight loss in patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2014;24(9):1567-71. DOI: 10.1007/s11695-014-1275-1
- [48] Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: A comprehensive review. *Gut Liver*. 2017;11(1):27-37. DOI: 10.5009/gnl15502
- [49] Ilfeld BM, Preciado J, Trescot AM. Novel cryoneurolysis device for the treatment of sensory and motor peripheral nerves. *Expert Rev Med Devices*. 2016;13(8):713-25. DOI: 10.1080/17434440.2016.1204229
- [50] Andrade JG, Dubuc M, Ferreira J, Guerra PG, Landry E, Coulombe N, et al. Histopathology of cryoballoon ablation-induced phrenic nerve injury. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(2):187-94. DOI: 10.1111/jce.12296
- [51] Gula LJ. Phrenic nerve damage from cryoablation: dealbreaker or just a hiccup? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(2):195-6. DOI: 10.1111/jce.12299
- [52] Tarnawski AS, Ahluwalia A. The critical role of growth factors in gastric ulcer healing: The cellular and molecular mechanisms and potential clinical implications. *Cells*. 2021;10(8):1964. DOI: 10.3390/cells10081964
- [53] Onger ME, Delibaş B, Türkmen AP, Erener E, Altunkaynak BZ, Kaplan S. The role of growth factors in nerve regeneration. *Drug Discov Ther*. 2017;10(6):285-91. DOI: 10.5582/ddt.2016.01058

I.V. Koshurba<sup>1,2</sup>, F.V. Hladkykh<sup>1,3</sup>, M.O. Chyzh<sup>1</sup>, M.M. Marchenko<sup>4</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

<sup>4</sup>Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine

#### THE CHARACTERISTIC OF THE GASTRIC SECRETION AFTER GASTRIC CRYODENERVATION AND CRYOPRESERVED PLACENTA EXTRACT ADMINISTRATION

**Background.** Peptic ulcer is a prevalent gastrointestinal tract disease worldwide. One of the treatment methods for the indicated pathology is trunk gastric cryodeneration (TGC), the feature of which is the preservation of the regenerative potential of *n. vagus*. Cryo-preserved placenta extract (CPE) caught our attention among modern means capable of stimulating regeneration processes.

**Objective.** We are aimed to characterize the state of gastric secretion after TGC and the application of CPE.

**Methods.** TGC was performed by cryoinfusion on the front and back trunks of the abdominal part of *n. vagus*. Gastric secretion was studied using the H.A. Shay method.

**Results.** On the 30th day after TGC, a statistically significant ( $p < 0.001$ ) decrease in the total acidity of gastric juice by 33.7% and a decrease ( $p < 0.01$ ) in the level of free acidity were observed compared to intact animals. Administration of CPE after TGC resulted in a statistically significant ( $p < 0.001$ ) decrease in total acidity by 24.2% and a statistically significant ( $p < 0.001$ ) decrease in free acidity by 48.7% compared to the parameters of intact rats. This led to a statistically significant ( $p < 0.001$ ) decrease in the "free/bound acidity" ratio compared to the indicator of intact animals ( $1.4 \pm 0.03$  RU) which was higher than the similar ratio observed after esomeprazole usage or TGC.

**Conclusions.** Administration of CPE contributed to the partial regeneration of *n. vagus*, as indicated by an increase in the level of total acidity to  $104.1 \pm 4.7$  RU and a statistically significant ( $p < 0.001$ ) decrease in the "free/bound acidity" ratio compared to the indicator of intact animals.

**Keywords:** gastric secretion; gastric juice acidity; trunk gastric cryodeneration; cryopreservation.