

Студент Володимир Омелянович,
аспірант в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»
кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини,
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України;
викладач за спеціальністю «Хірургія»,
Комунальний заклад Львівської обласної ради
«Львівський медичний фаховий коледж післядипломної освіти»;
медичний директор,
Товариство з обмеженою відповідальністю
«Центр Медичної 3D Діагностики»
student.volodymyr@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0928-2695>
м. Харків, Україна

Гладких Федір Володимирович,
доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»,
доцент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України;
старший науковий співробітник,
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України»
fedir.hladkykh@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>
м. Харків, Україна

Лядова Тетяна Іванівна,
доктор медичних наук, професор,
професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології,
декан медичного факультету
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України
t.lyadova@karazin.ua
<https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>
м. Харків, Україна

Матвієнко Марія Сергіївна,
доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»,
доцент, завідувачка кафедри загальної хірургії,
анестезіології та паліативної медицини
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України
mariia.matvieienko@karazin.ua
<https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>
м. Харків, Україна

Особливості білкового обміну при німесулід-індукованому ураженні печінки та його відновлення під впливом безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів

Німесулід є селективним інгібітором циклооксигенази-2, який широко застосовують для лікування гострого болю та запальних процесів, однак його використання пов'язане з ризиком токсичного ураження печінки. Одним із провідних проявів такого ушкодження є пригнічення синтетичної функції гепатоцитів, що супроводжується зниженням концентрації білків плазми крові, насамперед альбумінів. Гіпоальбумінемія відображає порушення білоксинтезувальної функції печінки та має важливе патолофізіологічне і прогностичне значення.

Мета роботи – охарактеризувати порушення білкового обміну у щурів за умов німесулід-індукованого ураження печінки та оцінити відновлювальну ефективність безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів порівняно з референс-препаратом силібором.

Дослідження виконано на 42 щурах масою 200–220 г, розподілених на 6 груп. Ураження печінки моделювали внутрішньошлунковим введенням німесуліду у дозі 80 мг/кг протягом 5 діб. Тваринам вводили силібор 50 мг/кг, кріоекстракт плаценти 2,5 мл/кг,

кріоекстракт селезінки 5,0 мл/кг та кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин 0,6 мл/кг. На 10 добу визначали загальний білок, альбуміни та глобуліни у сироватці крові.

Введення німесуліді спричиняло виражене пригнічення білкового гомеостазу: загальний білок знижувався до 36,0 г/л, альбуміни зменшувалися до 12,0 г/л, що зумовлювало зниження співвідношення альбумінів до глобулінів до 0,6. Такий профіль свідчить про синтетичну недостатність печінки. Силібор частково коригував порушення: загальний білок підвищувався до 52,0 г/л, альбуміни – до 24,0 г/л. Найбільш виражене відновлення спостерігали після введення кріоекстракту плаценти та кріоекстракту селезінки: рівень альбумінів досягав відповідно 31,0 та 30,0 г/л, загальний білок наближався до інтактних значень, а співвідношення альбумінів до глобулінів нормалізувалося. Кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин також підвищувало загальний білок та альбуміни, однак супроводжувалося відносно вищим рівнем глобулінів, що може відображати імуномодулюючий компонент дії.

П'ятиденне введення німесуліді призводить до вираженого пригнічення білоксинтезувальної функції печінки зі зниженням співвідношення альбумінів до глобулінів. Силібор забезпечує часткову корекцію порушень. Найбільш ефективне відновлення білкового профілю та показників синтетичної функції печінки забезпечують кріоекстракт плаценти та кріоекстракт селезінки.

Ключові слова: німесулід, печінка, загальний білок, альбуміни, глобуліни, кріоекстракт, кріоконсервування, мезенхімальні стовбурові клітини.

Student Volodymyr Omelianovych, PhD-student in Health Care in specialty «Medicine», Department of General Surgery, Anaesthesiology and Palliative Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Lecturer in the specialty “Surgery”, Municipal Institution of the Lviv Regional Council Lviv Medical Applied College of Postgraduate Education; Medical Director, LLC «Center of Medical 3D Diagnostics», student.volodymyr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0928-2695>, Kharkiv, Ukraine

Hladkykh Fedir Volodymyrovych, PhD in Health Care in specialty «Medicine», Associate Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Senior Research fellow, State Organization "Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", fedir.hladkykh@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, Kharkiv, Ukraine

Liadova Tetyana Ivanivna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Dean of the Medical Faculty, V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, t.lyadova@karazin.ua, <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, Kharkiv, Ukraine

Matvieienko Mariia Serhiivna, PhD in Health Care in specialty «Medicine», Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, mariia.matvieienko@karazin.ua, <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, Kharkiv, Ukraine

Peculiarities of protein metabolism in nimesulide-induced liver injury and its restoration under the influence of cell-free cryopreserved biological agents

Nimesulide is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor widely used for the treatment of acute pain and inflammatory conditions; however, its use is associated with a risk of toxic liver injury. One of the key manifestations of such damage is suppression of the synthetic function of hepatocytes accompanied by decreased plasma protein levels, particularly albumins. Hypoalbuminemia reflects impaired hepatic protein synthesis and has important pathophysiological and prognostic significance.

Objective: To characterize protein metabolism disturbances in rats with nimesulide-induced liver injury and to evaluate the restorative efficacy of cell-free cryopreserved biological agents compared with the reference hepatoprotective drug, Silibor.

The study was performed on 42 rats weighing 200–220 g divided into six groups. Liver injury was induced by intragastric administration of nimesulide at a dose of 80 mg/kg for five days. Animals received Silibor 50 mg/kg, cryoextract of placenta 2.5 ml/kg, cryoextract of spleen 5.0 ml/kg, and conditioned medium of mesenchymal stem cells 0.6 ml/kg. On day 10, total protein, albumins, and globulins were determined in blood serum.

Nimesulide administration caused a pronounced impairment of protein homeostasis: total protein decreased to 36.0 g/L and albumins to 12.0 g/L, resulting in a reduced albumin-to-globulin ratio of 0.6. This profile indicates hepatic synthetic insufficiency. Silibor partially corrected these disturbances: total protein increased to 52.0 g/L and albumins to 24.0 g/L. The most pronounced recovery was observed after administration of cryoextract of placenta and cryoextract of spleen: albumin levels reached 31.0 and 30.0 g/L, respectively; total protein approached intact values, and the albumin-to-globulin ratio improved markedly (with normalization observed primarily in the placenta cryoextract group). Conditioned medium of mesenchymal stem cells also increased total protein and albumins; however, it was accompanied by a relatively higher globulin level, which may reflect an immunomodulatory component of its action.

Five-day administration of nimesulide leads to a marked suppression of the hepatic protein-synthesizing function with a decrease in the albumin-to-globulin ratio. Silibor provides partial correction of these disturbances. The most effective restoration of the protein profile and indicators of hepatic synthetic function is achieved with cryoextract of placenta and cryoextract of spleen.

Key words: nimesulide, liver, total protein, albumins, globulins, cryoextract, cryopreservation, mesenchymal stem cells.

Вступ. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) залишаються однією з найбільш широко застосовуваних груп лікарських препаратів. Німесулід (НІМ) – селективний інгібітор циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) – використовується для лікування гострого болю та запальних процесів, однак його застосування асоціюється з клінічно значущим, хоч і відносно рідкісним ризиком гепатотоксичності, що підтверджено систематичними узагальненнями та даними міжнародних

реєстрів. Зокрема, метааналіз контрольованих і спостережних досліджень показав підвищення ризику печінкових побічних реакцій при застосуванні НІМ порівняно з деякими іншими НПЗЗ [1]. У серії з 57 випадків тяжкого ураження печінки, зібраній на базі іспанського та латиноамериканського реєстрів, НІМ найчастіше асоціювався з жовтяницею та переважно гепатоцелюлярним/змішаним біохімічним фенотипом, що підкреслює його потенціал до клінічно вираженої дисфункції

печінки [2]. Важливо, що саме порушення синтетичної функції печінки (зокрема зниження синтезу білків плазми) є одним із ключових проявів токсичного ураження гепатоцитів, який має як патофізіологічне, так і прогностичне значення.

Печінка є центральним органом білкового обміну, забезпечуючи синтез альбуміну, значної частини глобулінової фракції, транспортних білків і численних білків гострої фази. Альбумін становить найбільшу частку білків плазми й відображає інтегральний стан синтезу в гепатоцитах, катаболізму та розподілу білка між внутрішньосудинним і позасудинним компартментами [3]. Водночас альбумін розглядають не лише як «маркер харчування», а як негативний білок гострої фази, рівень якого знижується під впливом системного запалення, зміни судинної проникності та перерозподілу білків [3]. Тому при токсичному ураженні печінки, яке часто супроводжується стерильним запаленням і оксидативним стресом, зниження альбуміну може бути наслідком як прямого пригнічення синтезу в печінці, так і запально-опосередкованих механізмів.

Окремої уваги заслуговує альбумін-глобулінове співвідношення (А/Г) як чутливий інтегральний показник дисбалансу білкових фракцій. За умов ураження печінки з переважною гіпоальбумінемією та відносно збереженими/менш зміненими глобулінами А/Г закономірно зменшується, що відображає зсув білкового профілю в бік запального/імунного компонента. У клінічній медицині А/Г та споріднені індекси використовують як запально-асоційовані маркери у різних патологіях, підкреслюючи їх зв'язок із системою запальною відповіддю та прогнозом [4]. Хоча такі роботи не є «НІМ-специфічними», вони важливі для обґрунтування того, чому оцінка А/Г у моделі токсичного ураження печінки є патогенетично релевантною.

З позицій доказової патобіохімії, ключовими універсальними ланками токсичного ураження гепатоцитів є мітохондріальна дисфункція, енергетичний дефіцит, оксидативний стрес, порушення кальцієвого гомеостазу, активація шляхів програмованої загибелі клітин і вторинна стерильна запальна відповідь (рис. 1) [5, 6]. Оксидативний стрес у сучасних оглядах розглядається як одна з найбільш послідовно відтворюваних патогенетичних «платформ», що поєднує первинну токсичну дію ксенобіотика з ушкодженням мітохондрій, ліпідів, білків і ДНК та з формуванням запального мікрооточення в печінці [6]. Мітохондрії, у свою чергу, є не тільки джерелом реактивних форм кисню, але й «вузлом», через який токсичні сигнали трансформуються в порушення енергетики та синтетичних процесів гепатоцита, включно з білковим синтезом [5].

У цьому контексті порушення білкового обміну при токсичному ураженні печінки має подвійне походження. По-перше, пряме ушкодження гепатоцитів (через енергетичний дефіцит і стрес-шляхи) обмежує здатність клітини підтримувати високоенергозалежні процеси, включно з транскрипцією/трансляцією та секрецією білків плазми. По-друге, запальна відповідь системного рівня зумовлює «переналаштування» печінкового білкового синтезу на користь білків гострої фази з паралельним зниженням синтезу альбуміну як

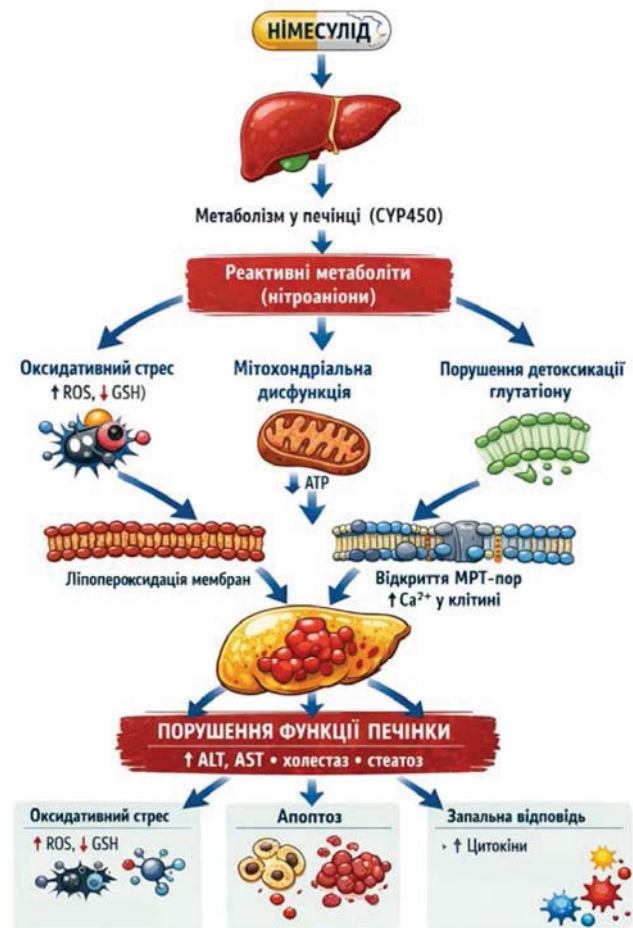


Рис. 1. Патогенетичні механізми гепатотоксичності німесулід: роль метаболічної активації та мітохондріальної дисфункції

негативного білка гострої фази [3, 7]. Отже, навіть за однакового ступеня цитолізу, білковий профіль може суттєво варіювати залежно від домінування «метаболічно-токсичної» або «запально-цитокінової» компоненти ушкодження.

Функціонально альбумін має важливе значення як головний плазматичний переносник лігандів і компонент антиоксидантного захисту. Експериментальні дані на гепатоцитарній лінії HepG2 показали, що підвищення внутрішньоклітинного/секреторного альбуміну асоціюється зі зниженням показників оксидативного ушкодження, тоді як пригнічення альбумінової ланки супроводжується зростанням рівня активних форм кисню (АФК; Reactive Oxygen Species – ROS) [8]. Окремо продемонстровано, що сама молекула альбуміну може здійснювати цитопротекцію печінкової тканини в умовах запального ушкодження, зменшуючи ефекти TNF- α -індукованої імунопатології [9]. У такий спосіб гіпоальбумінемія при токсичному ураженні печінки є не лише «наслідком», а потенційно й фактором, який поглиблює дисбаланс між прооксидантними та антиоксидантними впливами.

Враховуючи наведене, модель НІМ-індукованого ураження печінки є патогенетично релевантною для дослідження порушень білкового обміну з кількох при-

чин. По-перше, на рівні доказової клініки для НІМ описані випадки тяжкого ураження печінки та підтверджений зв'язок із підвищеним ризиком гепатотоксичності у порівняльних аналізах [1, 2]. По-друге, сучасні уявлення про токсичне ураження печінки підкреслюють роль універсальних механізмів (оксидативний стрес/мітохондріальна дисфункція), які безпосередньо пов'язані зі зниженням синтетичної функції та формуванням гіпоальбумінемії [5, 6]. По-третє, оцінка загального білка, альбумінів, глобулінів та А/Г дає можливість розділити (принаймні частково) внесок «синтетичної недостатності» та «запального перерозподілу» білків, що є принципово важливим для інтерпретації ефектів коригуючих втручань.

Окремим напрямом сучасної експериментальної медицини є пошук безклітинних біологічних підходів до корекції токсичних уражень печінки, які можуть поєднувати протизапальні, антиоксидантні та регенераторні ефекти без ризиків, притаманних клітинній терапії. Зокрема, кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК) продемонструвало здатність послаблювати оксидативне ушкодження гепатоцитів *in vitro* через регуляцію сигнальних осей, пов'язаних зі стрес-відповіддю [10]. У тваринних моделях гострої печінкової недостатності, індукованої ацетаминофеном, також описано протекторний ефект фракції КС-МСК із покращенням біохімічних і гістологічних показників та ознак регенерації печінки [11]. Паралельно, плацентарні екстракти в експерименті демонстрували гепатопротекторні властивості за різних моделей токсичного ураження: зокрема, людський плацентарний екстракт послаблював метотрексат-індуковану гепатотоксичність у щурів із зменшенням оксидативного стресу та запальних маркерів [12]. У низці експериментальних досліджень продемонстровано виражений гепатопротекторний потенціал кріоекстракту плаценти (КЕП), який реалізується через антиоксидантні, мембраностабілізуючі та метаболічно модулюючі механізми. Зокрема, на моделі D-галактозамінового гепатиту встановлено, що введення КЕП сприяє нормалізації біохімічних показників функціонального стану печінки, покращує білоксинтезувальну функцію та зменшує прояви цитолітичного синдрому, що свідчить про відновлення метаболічного гомеостазу гепатоцитів [13]. Подальші дослідження показали, що КЕП здатний модулювати процеси ліпопероксидації та антиоксидантного захисту печінкової тканини, знижуючи інтенсивність перекисного окиснення ліпідів і стабілізуючи клітинні мембрани, при цьому виявлено роль статевих чинників у вираженості оксидативного ушкодження та ефективності корекції [14]. На моделі парацетамол-індукованої гепатотоксичності показано, що кріоконсервованій екстракт плаценти запобігає розвитку некротично-дистрофічних змін печінкової тканини, зменшує оксидативний стрес і сприяє відновленню структурно-функціональної цілісності гепатоцитів, підтверджуючи його перспективність як засобу профілактики та терапевтичної корекції токсичних уражень печінки [15]. Дані такого типу створюють біологічне підґрунтя для припущення, що безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби

(БКБЗ) можуть впливати на ключові ланки патогенезу, а отже – потенційно відновлювати й показники білкового обміну.

Таким чином, актуальність дослідження порушень білкового обміну за умов НІМ-індукованого ураження печінки визначається: (1) наявністю доказів клінічно значущої гепатотоксичності НІМ та тяжких фенотипів ураження печінки; (2) патогенетичною роллю оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції у формуванні синтетичної недостатності печінки, що напряду віддзеркалюється в гіпоальбумінемії та зміні А/Г; (3) функціональною значущістю альбуміну як учасника антиоксидантного та протизапального захисту, що робить його не лише маркером, а й потенційним модифікатором перебігу ушкодження; (4) наявністю сучасних експериментальних підходів клітин-вільної біотерапії, які демонструють антиоксидантні/протизапальні ефекти й можуть бути релевантними для відновлення показників білкового гомеостазу.

Мета дослідження – охарактеризувати порушення білкового обміну у щурів за умов німесулід-індукованого ураження печінки та оцінити відновлювальну ефективність безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів у порівнянні з референс-препаратом силібором.

Методологія та методи дослідження. У роботі використовували три різновиди БКБЗ: КЕП, кріоекстракт селезінки (КЕС) та КС-МСК. Зазначені препарати одержували відповідно до уніфікованих біотехнологічних процедур із суворим дотриманням правил асептики, біобезпеки та технологій кріозбереження. Такий підхід забезпечував стабільність складу та збереження біологічної активності низькомолекулярних пептидів, цитокінів, факторів росту й інших функціонально значущих молекулярних 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*) [16, 17]. Силібор вводили в/шл у дозі 50 мг/кг

1, 3, 5, 7 та 9 дні (усього 5 введень) [17, 18, 19]. На 5, 7, та 9 дні експерименту референс-препарат силібор вводили нарізно з досліджуванним НПЗЗ – за 60 хв до НІМ.

Для моделювання НПЗЗ-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 [24]. Досліджувані БКБЗ (КЕП, КЕС та КС-МСК) вводили через день у лікувально-профілактичному режимі (рис. 2) – 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).



Рис. 2. Дизайн дослідження гепатопротективної активності БКБЗ на моделі НІМ-індукованої гепатопатії

На 10 добу тварин виводили з експерименту шляхом декапітації [25], після чого відбирали змішану венозно-артеріальну кров у центрифужні пробірки, сироватку виділяли центрифугуванням протягом 15 хв при 3000 об/хв. Рівень загального білка та вміст білкових фракцій визначали методом *Lowry O. H. et al.* спектрофотометрично при $\lambda = 546$ нм. Фракції (альбуміни, глобуліни) визначали нефелометрично у фосфатних буферах ($\lambda = 625$ нм) та виражали у г/л [26].

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали з використанням програмного пакета Microsoft Office Excel, який застосовували для первинної обробки результатів, обчислення показників варіаційної статистики та графічної візуалізації даних. Характер розподілу показників у вибірках оцінювали за *W*-критерієм Шапіро-Вілкі (*Shapiro-Wilk test*, $n < 50$), що є чутливим інструментом для аналізу невеликих вибірок і дозволяє визначити відповідність емпіричних даних нормаль-

ному розподілу. Однорідність дисперсій перевіряли за критерієм Левена (*Levene's test*). За умов нормального розподілу міжгрупові відмінності для незалежних вибірок визначали за *t*-критерієм Ст'юдента, який дозволяє оцінювати різницю середніх значень з урахуванням стандартної похибки. Рівень статистичної значущості приймали на рівні $p < 0,05$. Дані з нормальним розподілом подавали у вигляді $M \pm m$ ($M \pm SE$), де M – середнє значення, m (SE) – стандартна похибка середнього, із зазначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). Якщо хоча б в одній із груп розподіл відрізнявся від нормального, для порівняння незалежних вибірок застосовували непараметричний *U*-критерій Манна-Уїтні. У цьому випадку результати наводили у форматі $Me [LQ; UQ]$, де Me – медіана, LQ – нижній кватиль (25-й перцентиль), а UQ – верхній кватиль (75-й перцентиль). Для графічної ілюстрації отриманих результатів застосовували «шухлядові» діаграми з «вусами» (*box-and-whiskers plots*) [27, 28].

Виклад основного матеріалу дослідження. Аналіз показників білкового гомеостазу дозволив чітко простежити характер гепатотоксичного впливу НІМ і оцінити ефективність різних коригуючих засобів. У інтактних щурів спостерігався збалансований стан білкового обміну: рівень ЗБ становив 65,0 [55,0–75,0] г/л, альбуміни – 33,0 [29,5–40,0] г/л, глобуліни – 30,3±5,4 г/л (95%ДІ: 19,8–40,8), а А/Г дорівнювало 1,4±0,30 (95%ДІ: 0,8–2,0). Ці параметри відображали стабільну синтетичну функцію печінки та збалансовану участь білкових фракцій у підтриманні гомеостазу.

На тлі введення НІМ у щурів контрольної групи зафіксовано істотне пригнічення білкового обміну. Рівень ЗБ знизився до 36,0 [30,5–46,5] г/л, що було на 44,6% нижче від інтактних значень ($p < 0,001$). Вміст альбумінів (табл. 2) впав до 12,0 [9,0–18,5] г/л, тобто на 63,6% менше від норми ($p < 0,001$), що свідчить про значне зниження синтетичної здатності печінки.

Водночас концентрація глобулінів зменшилася лише до 25,0±2,7 г/л (95%ДІ: 19,7–30,3), що становило 17,5% відхилення від інтактних, але без статистичної значущості ($p = 0,4$). Саме така диспропорція між зниженням альбумінів і відносно збереженими глобулінами призвела до різкого падіння А/Г – до 0,6±0,11 (95%ДІ: 0,4–0,8), що було на 61,8% нижче від інтактних тварин

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 [20];
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 [20];
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 [18];
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 [21];
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 [22];
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 [23]

($p=0,009$). Це підтверджує розвиток характерного для гепатопатії дисбалансу білкових фракцій, де провідним механізмом виступає гіпоальбумінемія (рис. 4).

Концентрація альбумінів підвищилася до 24,0 [22,0–27,5] г/л, що вдвічі перевищувало контрольні значення ($p<0,01$), але все ще залишалося нижчим від норми. Глобуліни в цій групі дорівнювали 29,0±3,5 г/л (95%ДІ: 22,1–35,9), що не відрізнялося від контролю ($p=0,4$). А/Г підвищилося до 1,0±0,17 (95%ДІ: 0,6–1,3), що на 81,1% перевищувало контроль ($p=0,024$). Це

свідчить про помірне відновлення синтетичної активності печінки та часткове відновлення балансу між білковими фракціями під впливом препарату.

Більш виразні ефекти продемонстрував КЕП. У групі щурів з НІМ, яким вводили КЕП, рівень ЗБ підвищився до 58,0 [50,0–59,0] г/л, що на 61,1% перевищувало контроль ($p=0,005$). Альбуміни досягли 31,0 [27,5–34,0] г/л, що відповідало зростанню на 158,3% порівняно з контролем ($p<0,001$) і було близьким до інтактних значень. Це забезпечило значне покращення

Таблиця 2

Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та силібору на показники білкового гомеостазу в сироватці крові щурів з НІМ-індукованою гепатопатією, г/л (М ± m (95 % ДІ), n=42)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту					
	I (1) група Інтактні щури	II (2) група Контроль (НІМ)	III (3) група НІМ + силібор	IV (4) група НІМ + КЕП	V (5) група НІМ + КЕС	VI (6) група НІМ + КС-МСК
<i>n</i>	7	7	7	7	7	7
Альбуміни, г/л	33,0 [29,5; 40,0]	12,0 [9,0; 18,5] $p_1<0,001$ [63,6%]	24,0 [22,0; 27,5] $p_2<0,01$ [100,0%]	31,0 [27,5; 34,0] $p_2<0,001$ [158,3%] $p_3=0,018$ [29,2%]	30,0 [26,5; 34,0] $p_2<0,001$ [150,0%] $p_3=0,06$ [25,0%]	25,0 [20,5; 27,0] $p_2<0,01$ [108,3%] $p_3=0,4$ [4,2%]
Глобуліни, г/л	30,3±5,4 (95 % ДІ: 19,8–40,8)	25,0±2,7 (95 % ДІ: 19,7–30,3) $p_1=0,4$ [17,5%]	29,0±3,5 (95 % ДІ: 22,1–35,9) $p_2=0,4$ [16,0%]	23,4±2,8 (95 % ДІ: 17,9–29,0) $p_2=0,4$ [6,3%] $p_3=0,2$ [19,2%]	29,7±3,1 (95 % ДІ: 23,7–35,7) $p_2=0,3$ [18,9%] $p_3=0,9$ [2,5%]	32,7±2,5 (95 % ДІ: 27,9–37,5) $p_2=0,1$ [30,9%] $p_3=0,4$ [12,8%]

Примітки.

1. p_1 – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;
2. [%] – значення розбіжностей показників у відсотках;
3. Індексом $_{1,2,3}$ вказано номер групи, з показниками якої проведено зрівняння.
4. Використання силібору сприяло частковій корекції порушень. Рівень ЗБ зріс до 52,0 [49,5–59,0] г/л, що на 44,4% перевищувало показники контролю ($p=0,006$), хоча не досягав інтактних значень (рис. 3).

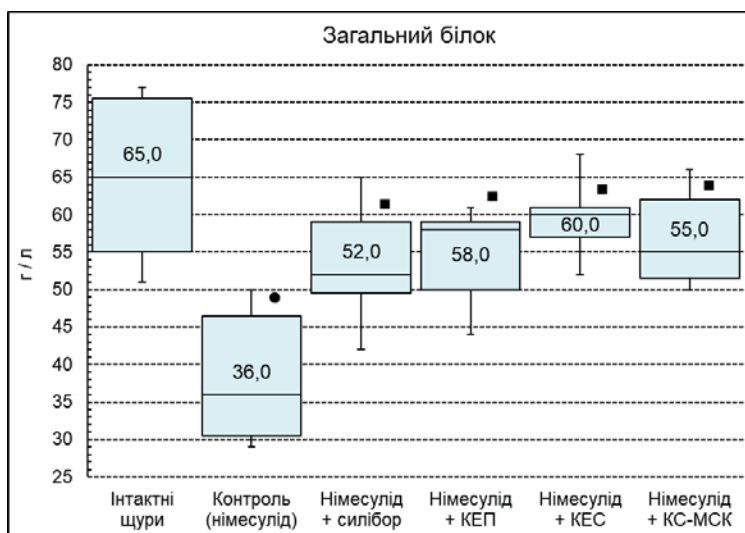


Рис. 3 Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та силібору на рівень загального білка у крові щурів з НІМ-індукованою гепатопатією

Примітки.

1. Розподіл величин ненормальний.
2. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю, вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана.
4. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних щурів;
5. ■ – $p < 0,05$ відносно показників щурів з НІМ-індукованою гепатопатією без лікування (контрольна група).

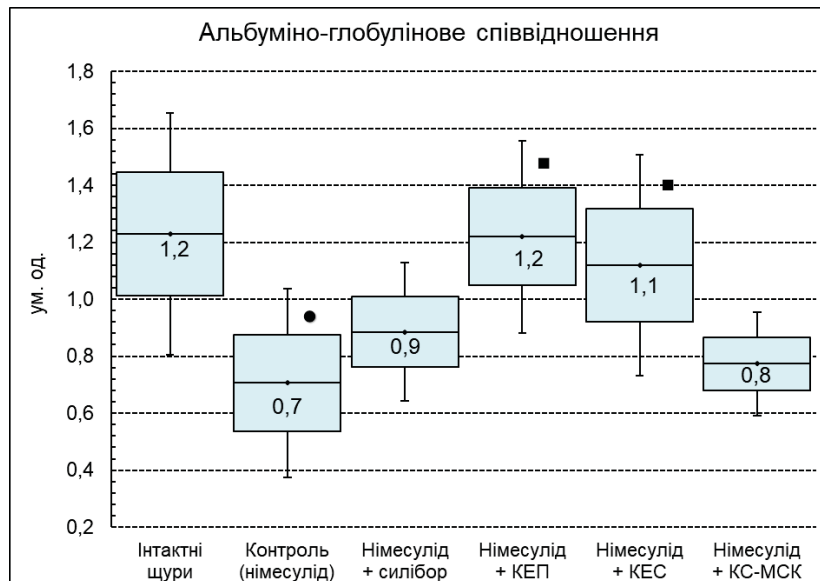


Рис. 4. Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та силібору на значення альбумін-глобулінового співвідношення у крові щурів з НІМ-індукованою гепатопатією

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.
4. ● – $p < 0,05$ відносно показників інтактних щурів;
5. ■ – $p < 0,05$ відносно показників щурів з НІМ-індукованою гепатопатією без лікування (контрольна група).

А/Г – до $1,5 \pm 0,22$ (95%ДІ: 1,0–1,9), що майже дорівнювало інтактним показникам і на 192,4% перевищувало контроль ($p=0,002$). Водночас концентрація глобулінів складала $23,4 \pm 2,8$ г/л (95%ДІ: 17,9–29,0), не відрізняючись від контролю ($p=0,4$). Таким чином, КЕП відновлював білковий гомеостаз переважно за рахунок зростання рівня альбумінів, тоді як вплив на глобуліни був мінімальним.

Схожі тенденції спостерігалися у групі щурів з НІМ, яким вводили КЕС. ЗБ у них становив $60,0$ [57,0–61,0] г/л, що було на 66,7% вище контролю ($p < 0,001$) і максимально наближалось до інтактних значень. Концентрація альбумінів зросла до $30,0$ [26,5–34,0] г/л, що перевищувало контрольні показники на 150,0% ($p < 0,001$). Глобуліни дорівнювали $29,7 \pm 3,1$ г/л (95%ДІ: 23,7–35,7), що не відрізнялося від контролю ($p=0,3$). А/Г підвищилось до $1,1 \pm 0,20$ (95%ДІ: 0,7–1,5), що на 129,9% перевищувало контрольні значення ($p=0,013$). Таким чином, КЕС забезпечував суттєву нормалізацію білкового гомеостазу, хоча повного відновлення А/Г до рівня інтактних щурів не спостерігалося.

Найбільш показові результати відзначалися у групі з НІМ, яким вводили КС-МСК. ЗБ становив $55,0$ [51,5–62,0] г/л, що на 52,8% перевищувало контроль ($p=0,001$). Концентрація альбумінів у цій групі дорівнювала $25,0$ [20,5–27,0] г/л, що на 108,3% вище порівняно з контролем ($p < 0,01$), однак менше, ніж у групах КЕП і КЕС. Натомість глобуліни були найвищими серед усіх дослідних груп – $32,7 \pm 2,5$ г/л (95%ДІ: 27,9–37,5), що перевищувало контроль на 30,9%, хоча різниця не

досягала статистичної значущості ($p=0,1$). Водночас А/Г підвищилось до $0,8 \pm 0,09$ (95%ДІ: 0,6–1,0), що було на 60,9% вище контролю ($p=0,04$), але залишалось нижчим за рівень інтактних тварин. Це свідчить, що КС-МСК впливав на білковий гомеостаз інакше: його ефект був пов'язаний як із підвищенням альбумінів, так і з виразним збільшенням глобулінів, що частково пояснює збереження зниженого А/Г.

Узагальнюючи наведені результати, можна виділити кілька ключових закономірностей. По-перше, введення НІМ призводило до значного пригнічення синтетичної функції печінки з розвитком гіпоальбумінемії та падіння А/Г, що відображає тяжкі прояви гепатопатії. По-друге, усі коригуючі засоби виявляли виражений гепатопротекторний ефект, проте відрізнялися за механізмами дії. Силібор забезпечував часткове відновлення ЗБ і альбумінів, що відповідало його клінічно відомим властивостям. КЕП і КЕС мали найбільш виразний вплив на рівень альбумінів і відновлення А/Г, що вказує на їхню здатність активно стимулювати білковий синтез. КС-МСК проявляв комбіновану дію, впливаючи як на альбуміни, так і на глобуліни, але з менш виразним ефектом на А/Г. По-третє, серед усіх досліджених БКБЗ саме КЕП та КЕС виявилися найбільш ефективними у відновленні білкового обміну до рівня, близького до інтактних тварин, тоді як КС-МСК показав інший, більш комплексний механізм корекції, поєднуючи збільшення обох білкових фракцій.

Таким чином, проведене дослідження дозволяє розглянути НІМ-індуковане ураження печінки як модель,

у якій порушення білкового гомеостазу виступає не лише лабораторним «відбитком» цитотоксичності, а інтегральним маркером зниження синтетичної функції гепатоцитів і перерозподілу білкових фракцій у відповідь на стерильне запалення та оксидативний стрес. Така інтерпретація узгоджується з даними, що НІМ асоціюється з ризиком клінічно значущих печінкових побічних реакцій і може проявлятися тяжкими наслідками у порівнянні з частиною інших НПЗЗ, що підтверджено метааналітичними узагальненнями та реєстровими спостереженнями [1, 2]. У межах моделі, застосованої в експерименті, ключовою характеристикою токсичного фенотипу стала диспропорційність змін фракцій: у щурів контрольної групи на тлі НІМ зафіксовано зниження ЗБ до 36,0 [30,5–46,5] г/л ($p < 0,001$), при цьому альбуміни знизилися до 12,0 [9,0–18,5] г/л ($p < 0,001$), а глобуліни залишалися відносно збереженими – 25,0 \pm 2,7 г/л ($p = 0,4$). Такий профіль є патогенетично показовим: у токсичному ураженні печінки провідним механізмом зменшення білків плазми, як правило, виступає гіпоальбумінемія, тоді як глобулінова фракція може знижуватися меншою мірою або демонструвати інерційність змін, відображаючи інший часовий горизонт синтезу/катаболізму та участь імунзапального компонента. Концептуально це узгоджується із сучасними уявленнями про роль альбуміну як багатфункціональної молекули, яка віддзеркалює не тільки нутритивний статус, а й баланс запалення, ендотеліальної проникності, оксидативних процесів і системної відповіді; у клінічних позиційних документах підкреслюється, що «кількісний» дефіцит альбуміну супроводжується «якісними» змінами його ліганд-зв'язувальної та антиоксидантної активності, що здатне підсилювати ушкоджувальні каскади [30]. Відповідно, різке зменшення А/Г до 0,6 \pm 0,11 ($p = 0,009$) у щурів контрольної групи доцільно розглядати як інтегральний індекс дисбалансу між синтетичною недостатністю (домінування гіпоальбумінемії) та відносною «стійкістю» або вторинними зрушеннями глобулінової ланки, що віддзеркалює комплексність ураження і потенційні відмінності в мішенях корекції.

Важливим результатом є диференційований характер відновлення білкового профілю під впливом референс-препарату та БКБЗ, що дає підстави обговорювати неоднакові механізми корекції. Силібор забезпечував часткове відновлення ЗБ до 52,0 [49,5–59,0] г/л ($p = 0,006$) і підвищення альбумінів до 24,0 [22,0–27,5] г/л ($p < 0,01$), тоді як глобуліни істотно не змінювалися ($p = 0,4$), а А/Г підвищувалося до 1,0 \pm 0,17 ($p = 0,024$). Такий патерн узгоджується з уявленнями про гепатопротекторний потенціал екстрактів *Silybum marianum*, які реалізують антиоксидантні, мембраностабілізуючі та протизапальні ефекти, а також здатність модулювати сигнальні шляхи, залучені до відновлення гепатоцитарного метаболізму [31]. У межах доказової інтерпретації це можна трактувати як корекцію «фону ушкодження» (зменшення оксидативного навантаження та стабілізація клітинних мембран), що створює умови для часткового відновлення білосинтезуальної функції, однак не гарантує повної нормалізації за обмеженого вікна спостереження та за високої інтенсивності токсичного

впливу (НІМ 80 мг/кг протягом 5 днів). Разом з тим, слід враховувати потенційні джерела варіабельності: у групах із ненормальним розподілом (ЗБ, альбуміни) медіанні значення та квартилі чутливі до міжіндивідуальних відмінностей відповіді на токсикант і лікування, що може відображати гетерогенність метаболічної активації НІМ, резервів антиоксидантної системи та індивідуальної реактивності запальної відповіді.

На цьому тлі більш виразний «альбумін-орієнтований» профіль відновлення під впливом КЕП та КЕС є концептуально значущим. У групі щурів з НІМ, яким вводили КЕП, альбуміни досягали 31,0 [27,5–34,0] г/л ($p < 0,001$), А/Г – 1,5 \pm 0,22 ($p = 0,002$), а ЗБ – 58,0 [50,0–59,0] г/л ($p = 0,005$), при відсутності значущих зрушень глобулінів ($p = 0,4$). Аналогічно, у групі щурів з НІМ, яким вводили КЕС, ЗБ підвищувався до 60,0 [57,0–61,0] г/л ($p < 0,001$), альбуміни – до 30,0 [26,5–34,0] г/л ($p < 0,001$), А/Г – до 1,1 \pm 0,20 ($p = 0,013$), за відсутності статистично значущих змін глобулінів ($p = 0,3$). Вказані результати доцільно розглядати як свідчення того, що КЕП та КЕС можуть впливати на первинну «вузьку ланку» ураження – білосинтезуальну функцію гепатоцитів, зокрема відновлення синтезу/секреції альбуміну. Механістично це може реалізовуватися через зниження оксидативного стресу, стабілізацію мітохондріальної енергетики, модуляцію цитокінового профілю та створення регенераторного мікрооточення, що є логічно узгодженим із загальними уявленнями про «клітин-вільні» біологічні підходи, у яких ефект визначається сукупністю біологічно активних молекул, здатних регулювати запалення та репарацію. У контексті безпеки й трансляційності важливо, що саме безклітинні підходи розглядаються як потенційно керованіші за клітинні технології щодо ризиків імуногенності та тромботичних/емболічних ускладнень, хоча пряме перенесення експериментальних ефектів у клініку потребує окремих доказів і стандартизації складу препаратів.

Відмінним виглядає профіль відповіді на КС-МСК, де спостерігалось підвищення ЗБ до 55,0 [51,5–62,0] г/л ($p = 0,001$) і альбумінів до 25,0 [20,5–27,0] г/л ($p < 0,01$), але А/Г залишалося зниженим – 0,8 \pm 0,09 ($p = 0,04$) на тлі найвищого серед дослідних груп рівня глобулінів 32,7 \pm 2,5 г/л ($p = 0,1$). Такий результат є методологічно та патогенетично цікавим: навіть за відсутності статистично значущої різниці глобулінів відносно контролю, сам напрямок зміни (у бік підвищення) при одночасному меншому прирості альбумінів може «утримувати» А/Г на нижчому рівні. Це узгоджується з концепцією, що КС-МСК як секретомний продукт здатний не лише послаблювати ушкодження гепатоцитів, але й модулювати імунну відповідь, впливаючи на клітини вродженого та адаптивного імунітету, а також на репаративне ремоделювання тканини. У сучасних оглядах підкреслюється, що секретом МСК, включно з екзосомами/позаклітинними везикулами та розчинними факторами, може зменшувати оксидативний стрес, інгібувати апоптоз, поліпшувати мікроциркуляцію й водночас регулювати запальні каскади, причому баланс «антизапального» та «імуномодуючого» ефектів залежить від джерела клітин, умов культивування, технології одержання та

режиму введення [32]. Отже, збереження нижчого А/Г у групі КС-МСК можна обґрунтовано обговорювати як відображення більш комплексного, системно-імунного компонента відповіді, а не як просту недостатність гепатопротекції, особливо з огляду на достовірне підвищення альбумінів та ЗБ. Разом з тим, така інтерпретація потребує підтвердження додатковими маркерами (профілі гострофазових білків, цитокінів, імуноглобулінових фракцій, показників ПОЛ-АОС, гістологічної оцінки активності запалення та регенерації), оскільки глобулінова фракція в межах стандартної нефелометрії є агрегованим показником і не дозволяє розрізнити внесок окремих підкласів білків.

Отримані дані доцільно співвіднести з клінічною площиною проблеми НІМ-асоційованої гепатотоксичності. Показано, що НІМ може бути пов'язаний з гіршими наслідками у пацієнтів із медикаментозними ураженнями печінки у реєстрових когортах, що підкреслює необхідність пошуку підходів, здатних не лише зменшити цитоліз, а й підтримати синтетичну функцію печінки як критичний предиктор тяжкості перебігу [1, 2]. У цьому сенсі фокус на альбуміновій ланці є виправданим, оскільки альбумін віддзеркалює інтегральну здатність печінки підтримувати білковий гомеостаз і водночас залучений до детоксикаційних та антиоксидантних процесів; отже, відновлення альбумінів у групах КЕП/КЕС може мати не тільки діагностичне, а й функціональне значення.

Таким чином, результати дослідження формують кілька практично значущих висновків для концепції клітин-вільної біотерапії при НІМ-індукованій гепатопатії. По-перше, білковий профіль у моделі чітко демонструє домінування гіпоальбумінемії як центральної ланки порушення синтетичної функції, що є узгодженим із клінічними уявленнями про значущість альбуміну в печінковій патології. По-друге, КЕП та КЕС забезпечують більш наближене до інтактного рівня відновлення альбумінів і А/Г на тлі відсутності значущих зрушень глобулінів, що може відображати переважний вплив на гепатоцитарний метаболізм та білоксинтезу-

вальну функцію. По-третє, КС-МСК демонструє інший профіль – достовірне покращення ЗБ та альбумінів при тенденції до підвищення глобулінів і меншій нормалізації А/Г, що узгоджується з імуномодулюючою природою секретому МСК та залежністю ефектів від біотехнологічних параметрів одержання.

Висновки з дослідження.

1. П'ятиденне внутрішньошлункове введення німесуліду у дозі 80 мг/кг спричиняло виражене пригнічення синтетичної функції печінки: рівень загального білка знижувався на 44,6% ($p < 0,001$), вміст альбумінів – на 63,6% ($p < 0,001$). Концентрація глобулінів істотно не змінювалася ($p = 0,4$), тому альбумін-глобулінове співвідношення падало на 61,8% ($p = 0,009$).

2. Референсний препарат силібор забезпечував часткову нормалізацію білкового профілю при німесулід-індукованій гепатопатії: загальний білок зростав на 44,4% відносно контрольної групи ($p = 0,006$), альбуміни – на 100,0% ($p < 0,01$). Глобуліни не зазнавали значущих змін ($p = 0,4$), однак альбумін-глобулінове співвідношення підвищувалося на 81,1% ($p = 0,024$), що відображало відновлення білоксинтезувальної функції.

3. Безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби демонстрували переважно «альбумін-орієнтоване» відновлення: кріоекстракт плаценти збільшував альбуміни на 158,3% ($p < 0,001$) і альбумін-глобулінове співвідношення на 192,4% ($p = 0,002$) при зростанні загального білка на 61,1% ($p = 0,005$); кріоекстракт селезінки – відповідно на 150,0% ($p < 0,001$), 129,9% ($p = 0,013$) і 66,7% ($p < 0,001$). Кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин підвищувало загальний білок на 52,8% ($p = 0,001$) та альбуміни на 108,3% ($p < 0,01$), але альбумін-глобулінове співвідношення зростало лише на 60,9% ($p = 0,04$) на тлі тенденції до збільшення глобулінів на 30,9% ($p = 0,1$).

Подальші дослідження доцільно спрямувати на порівняння профілактичного та суто терапевтичного режимів, аналіз часової динаміки білкових фракцій та зіставлення з маркерами оксидативного стресу й запалення для уточнення причинно-наслідкових зв'язків.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Студент В. О. – планування експериментальної частини, відтворення патологічної моделі на тваринах, добір методів дослідження, проведення експериментальних досліджень, виконання вимірювань, проведення статистичної обробки даних, участь у аналізі та інтерпретації результатів, формулювання висновків, написання основного тексту роботи, підготовка матеріалів до друку;

Гладких Ф. В. – формулювання наукової ідеї та загальної концепції дослідження, постановка мети та основних завдань, участь у розробленні дизайну дослідження, методологічне консультування на всіх етапах, контроль виконання дослідження, критичне обговорення результатів і затвердження фінальної версії рукопису;

Лядова Т. І. – участь у формулюванні концепції та дизайну дослідження, контроль правильності біостатистичної обробки, участь у редагуванні розділів, наукове консультування під час підготовки публікацій;

Матвеєнко М. С. – участь у виконанні експериментальних досліджень, участь у зборі та первинній обробці результатів, участь у статистичній обробці даних, участь у редагуванні та технічному оформленні рукопису.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kwon J, Kim S, Yoo H, Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(1):e0209264. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209264>
2. 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 MV, Ono SK, Carrilho F, Lucena MI, Andrade RJ. Serious liver injury induced by nimesulide: an international collaborative study. *Arch Toxicol*. 2021;95(4):1475-1487. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03000-8>

3. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019;43(2):181-193. DOI: <https://doi.org/10.1002/jpen.1451>
4. Zhou T, Yu ST, Chen WZ, Xie R, Yu JC. Pretreatment albumin globulin ratio has a superior prognostic value in laryngeal squamous cell carcinoma patients: a comparison study. *J Cancer.* 2019;10(3):594-601. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.28817>
5. Mihajlovic M, Vinken M. Mitochondria as the target of hepatotoxicity and drug-induced liver injury: molecular mechanisms and detection methods. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3315. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23063315>
6. Villanueva-Paz M, Morán L, López-Alcántara N, Freixo C, Andrade RJ, Lucena MI, Cubero FJ. Oxidative stress in drug-induced liver injury (DILI): from mechanisms to biomarkers for use in clinical practice. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(3):390. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10030390>
7. Mantovani A, Garlanda C. Humoral innate immunity and acute-phase proteins. *N Engl J Med.* 2023;388(5):439-452. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMr2206346>
8. Seidkhani-Nahal A, Allameh A, Soleimani M. Antioxidant and reactive oxygen species scavenging properties of cellular albumin in HepG2 cells is mediated by the glutathione redox system. *Biotechnol Appl Biochem.* 2019;66(2):163-171. DOI: <https://doi.org/10.1002/bab.1708>
9. Duran-Güell M, Flores-Costa R, Casulleras M, López-Vicario C, Titos E, Díaz A, Alcaraz-Quiles J, Horrillo R, Costa M, Fernández J, Arroyo V, Clària J. Albumin protects the liver from tumor necrosis factor α -induced immunopathology. *FASEB J.* 2021;35(2):e21365. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.202001615RRR>
10. Ma N, Li S, Lin C, Cheng X, Meng Z. Mesenchymal stem cell conditioned medium attenuates oxidative stress injury in hepatocytes partly by regulating the miR-486-5p/PIM1 axis and the TGF- β /Smad pathway. *Bioengineered.* 2021;12(1):6434-6447. DOI: <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1972196>
11. Temnov A, Rogov K, Zhalimov V, Igor P, Pekov S, Bader A, Sklifas A, Giri S. The effect of a mesenchymal stem cell conditioned medium fraction on morphological characteristics of hepatocytes in acetaminophen-induced acute liver failure: a preliminary study. *Hepat Med.* 2019;11:89-96. DOI: <https://doi.org/10.2147/HMER.S196354>
12. Ghoneum M, El-Gerbed MSA. Human placental extract ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity in rats via regulating antioxidative and anti-inflammatory responses. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;88(6):961-971. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00280-021-04349-4>
13. Koshurba IV, Chyzh MO, Hladkykh FV, Bielochkina IV. Vplyv kriekstraktu platsenty na metabolichnyi ta funktsionalnyi stan pechinky za D-halaktozaminovoho hepatytu. *Innovative Biosystems and Bioengineering.* 2022;6(2):64-74. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2022.6.2.264774>
14. Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO, Bielochkina IV, Rublova TV. Hepatotropni efekty trykomponentnoi protyvyrazkovoї terapii ta kriekstraktu platsenty: rol statevykh chynnykiv u lipoperoksydatsii. *Fiziolohichni zhurnal.* 2022;68(5):25-32. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz68.05.025>
15. Koshurba IV, Chyzh MO, Hladkykh FV, Komorovskyi RR, Marchenko MM. Role of cryopreserved placenta extract in prevention and treatment of paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Scripta Medica.* 2023;54(2):133-139. DOI: <https://doi.org/10.5937/scriptamed54-44663>
16. Chekman IS, Pohotova HA, Nebesna TYu, et al. Kvantovo-farmakolohichne doslidzhennia antyoksydantnykh vlastyvoſtei silymarynu. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal.* 2014;(2):24-28.
17. Avelar CR, Pereira EM, Farias Costa PR, Jesus RP, Oliveira LPM. Effect of silymarin on biochemical indicators in patients with liver disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23(27):5004-5017. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i27.5004>
18. Shanida MI, Oleshchuk OM, Lykhatskyi PH, Kernychna IZ. Hepatoprotective activity of summer savory extract. *Farmatsevtichnyi chasopys.* 2017;(2):91-97. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.2.7899>
19. Koshurba IV. Vplyv kriekstraktu platsenty pry CCl4-indukovanomu urazhenni pechinky. *Suchasni medychni tekhnolohii.* 2022;(3):46-54. DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(54\).2022.9](https://doi.org/10.34287/MMT.3(54).2022.9)
20. Stefanov OV, editor. *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv.* Kyiv: Avitsena; 2001.
21. Shepitko VI. Strukturno-funktsionalni pokaznyky kriokonservovanoi pechinky [doctoral dissertation].
22. Bespalova IH. Peptydnyi sklad ta biolohichna diia ekstraktiv kriokonservovanykh tkanyn [PhD dissertation].
23. Hladkykh FV. Vplyv kondytsionovanoho seredovyshcha mezenkhimalnykh stovburovykh klityn pry avtoimmunomu hepatytu. *Odeskyi medychnyi zhurnal.* 2024;(6):45-50. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-8>
24. Singh BK, Tripathi M, Chaudhari BP, Pandey PK, Kakkar P. Natural terpenes prevent mitochondrial dysfunction during nimesulide hepatotoxicity. *PLoS One.* 2012;7(4):e34200. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034200>
25. American Veterinary Medical Association. AVMA guidelines for the euthanasia of animals. 2020.
26. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193:265-275.
27. Zar JH. *Biostatistical analysis.* 5th ed. Upper Saddle River (NJ): Prentice-Hall; 2014.
28. Yan F, Robert M, Li Y. Statistical methods in biomedical research. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2017;9(5):157-163.
29. Wu R, Fan X, Wang Y, Shen M, Zheng Y, Zhao S, Yang L. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in liver immunity and therapy. *Front Immunol.* 2022;13:833878. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.833878>
30. Shojai S, Haeri Rohani SA, Moosavi-Movahedi AA, Habibi-Rezaei M. Human serum albumin in neurodegeneration. *Rev Neurosci.* 2022;33(7):803-817. DOI: <https://doi.org/10.1515/revneuro-2021-0165>
31. Wang X, Zhang Z, Wu SC. Health benefits of *Silybum marianum*: phytochemistry, pharmacology, and applications. *J Agric Food Chem.* 2020;68(42):11644-11664. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c04791>
32. Williams T, Salmanian G, Burns M, Maldonado V, Smith E, Porter RM, Song YH, Samsonraj RM. Versality of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in tissue repair and regenerative applications. *Biochimie.* 2023;207:33-48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2022.11.011>

Дата першого надходження статті до видання: 20.02.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 23.03.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 29.05.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0