

УДК [57.084.1+616-08-039.71]:612.33

DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2025.4.8>**С.А. Шнайдер,**

доктор медичних наук, професор,
Одеський національний медичний університет,
Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна,
індекс 65082 institutestomatology@gmail.com

К.І. Ковешніков,

аспірант,
Державна установа «Інститут стоматології
та щелепно-лицевої хірургії
Національної академії медичних наук України»,
вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026

К.А. Семенов,

кандидат медичних наук, доцент,
Дніпровський державний медичний університет,
вул. Вернадського, 9,
м. Дніпро, Україна, індекс 49044

Д.К. Семенов,

асистент,
Дніпровський аграрно-економічний університет,
вул. Сергія Єфремова, 25, м. Дніпро, Україна,
індекс 49000

М.О. Лецова,

кандидатка ветеринарних наук, доцент,
Дніпровський аграрно-економічний університет,
вул. Сергія Єфремова, 25, м. Дніпро, Україна,
індекс 49000

М.А. Гордійчук,

кандидат медичних наук, доцент,
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця,
бульвар Т.Шевченка, 13, м. Київ, Україна,
індекс 01601, kapcmti@nmti.ua
ORCID ID: 0009-0004-3346-5100

Т.В. Михайлик,

кандидат медичних наук, асистент,
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця,
бульвар Т.Шевченка, 13, м. Київ, Україна, індекс 01601,
kapcmti@nmti.ua
ORCID ID: 0009-0003-5248-3040

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЛІКУВАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ ПРЕПАРАТІВ НА ВИРАЗКОВІ УШКОДЖЕННЯ У ШЛУНКУ ЩУРІВ НА ТЛІ МОДЕЛЮВАННЯ СТРЕСУ

Хронічний стрес є одним із провідних чинників ушкодження слизової оболонки шлунка, оскільки поєднує нейроендокринні зрушення, порушення мікроциркуляції

та секреції, зниження бар'єрної резистентності й ROS-опосередковане ушкодження, що створює передумови формування виразково-ерозивного процесу. У цьому контексті актуальним є пошук профілактичних впливів, здатних зменшувати вираженість стрес-індукованих гастральних уражень у експериментальних моделях.

Метою дослідження було оцінити вплив лікувально-профілактичного комплексу препаратів на виразкові ушкодження у шлунку щурів на тлі моделювання хронічного звукового стресу. **Матеріали та методи.** У дослідженні використано 27 білих щурів-самців лінії Wistar (2-місячного віку), розподілених на три групи (по 9 тварин у кожній): інтактну (1-ша група), із моделлю звукового стресу (2-га група) та із моделлю звукового стресу й додатковим застосуванням лікувально-профілактичного комплексу (3-тя група). Тривалість експерименту становила 49 діб. Стрес моделювали за допомогою ультразвукового відлякувача (30–65 кГц), щоденно по 6 годин, з комбінованим додаванням звуку чутного діапазону. Тварини 3-ї групи отримували лікувально-профілактичні препарати перорально. Після етаназії під тіопенталовим наркозом виділяли шлунок і проводили візуальну оцінку виразок та ерозій із визначенням їх кількості, площі ушкоджень на 1 тварину та індексу Паулса. Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою t-критерію Стьюдента ($p < 0,01$). **Результати дослідження.** У групі «хронічний стрес» виразки виявлено у 100% тварин; загальна кількість виразок і ерозій становила $71 \pm 6,1$, площа виразок на 1 щура – $51,99 \pm 3,86$ мм², індекс Паулса – $52,0 \pm 1,9$. Застосування лікувально-профілактичного комплексу зменшувало частку тварин із виразками до 22,2%, знижувало кількість виразок і ерозій до $35 \pm 2,8$, площу виразок на 1 щура – до $5,83 \pm 0,64$ мм² та індекс Паулса – до $1,29 \pm 0,08$. **Висновки.** Хронічний звуковий стрес індукує виразково-ерозивні ушкодження слизової оболонки шлунка щурів. Лікувально-профілактичний комплекс препаратів виявляє виражену противиразкову ефективність, істотно зменшуючи частоту та тяжкість уражень за показниками кількості, площі ушкоджень і індексу Паулса, хоча не забезпечує повної їх елімінації. **Ключові слова:** хронічний звуковий стрес, ультразвук, шлунок, експеримент, лікувально-профілактичний комплекс, щури.

S.A. Shnaider,

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Odesa National Medical University,
2 Valikhovsky Lane, Odesa, Ukraine, postal code 65082
institutestomatology@gmail.com

K.I. Koveshnikov,

Postgraduate Student
State Establishment "The Institute of Stomatology
and Maxillo-facial Surgery National Academy
of Medical Sciences of Ukraine",
11 Risheliyevska street, Odesa, Ukraine, postal code 65026

K.A. Semenov,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Dnipro State Medical University,
9 Vernadskogo street, Dnipro, Ukraine, postal code 49044

D.K. Semenov,

Assistant,

Dnipro State Agrarian and Economic University,
25 Serhiy Yefremov street, Dnipro, Ukraine,
postal code 49000

M.O. Lieshchova,

Ph.D., Assistant Professor,

Dnipro State Agrarian and Economic University,
25 Serhiy Yefremov street, Dnipro, Ukraine,
postal code 49000

M.A. Gordiichuk,

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,

Bogomolets National Medical University,
13 T. Shevchenko Boulevard, Kyiv, Ukraine,
postal code 01601, kancnmu@nmu.ua,
ORCID ID: 0009-0004-3346-5100

T.V. Mykhailyk,

Candidate of Medical Sciences, Assistant,

Bogomolets National Medical University,
13 T. Shevchenko Boulevard, Kyiv, Ukraine,
postal code 01601, kancnmu@nmu.ua,
ORCID ID: 0009-0003-5248-3040

EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFECT OF A THERAPEUTIC COMPLEX OF DRUGS ON ULCERATIVE LESIONS IN THE STOMACH OF RATS AGAINST THE BACKGROUND OF STRESS MODELING

Chronic stress is one of the leading factors in damage to the gastric mucosa, as it combines neuroendocrine shifts, microcirculation and secretion disorders, decreased barrier resistance, and ROS-mediated damage, which creates the conditions for the formation of ulcerative-erosive processes. In this context, it is important to find preventive measures that can reduce the severity of stress-induced gastric lesions in experimental models.

Aim of the study. To evaluate the effect of a therapeutic and prophylactic complex of drugs on ulcerative lesions in the stomach of rats against the background of chronic sound stress modeling. **Materials and methods.** The study included 27 male Wistar rats (2 months old), divided into three groups (9 animals in each): an intact group (Group 1), a group exposed to acoustic stress (Group 2), and a group with acoustic stress plus additional administration of a therapeutic-prophylactic complex (Group 3). The experiment lasted for 49 days. Stress was modeled using an ultrasonic repeller (30–65 kHz), operated 6 hours daily, with the combined addition of sound in the audible range. Animals in Group 3 received the therapeutic-prophylactic agents orally. After euthanasia under thiopental anesthesia, the stomach was removed and a visual assessment of ulcers and erosions was performed, determining their number, the area of damage per animal, and the Pauls index. Statistical analysis was performed using Student's *t*-test ($p < 0.01$). **Results.** In the "chronic

stress" group, ulcers were found in 100% of animals; the total number of ulcers and erosions was 71 ± 6.1 , the area of ulcers per rat was $51.99 \pm 3.86 \text{ mm}^2$, and the Pauls index was 52.0 ± 1.9 . The use of the therapeutic and prophylactic complex reduced the proportion of animals with ulcers to 22.2%, reduced the number of ulcers and erosions to 35 ± 2.8 , the area of ulcers per rat to $5.83 \pm 0.64 \text{ mm}^2$, and the Pauls index to 1.29 ± 0.08 . **Conclusions.** Chronic noise stress induces ulcerative-erosive damage to the gastric mucosa in rats. A therapeutic and prophylactic complex of drugs exhibits pronounced antiulcer efficacy, significantly reducing the frequency and severity of lesions in terms of number, area of damage, and Pauls index, although it does not ensure their complete elimination.

Key words: chronic sound stress, ultrasound, stomach, experiment, therapeutic and prophylactic complex, rats.

Стрессова реакція є універсальною відповіддю організму на загрозу гомеостазу та реалізується через інтегровану роботу центральних і периферичних ланок «стрес-системи». Ключовими ефекторами цієї системи вважають кортикотропін-релізінг-гормон (CRH), аргінін-вазопресин, похідні проопіомеланокортину, глюкокортикоїди та катехоламіни, які координують метаболічні, судинні та імунні зміни у відповідь на дію стресора [1].

Для органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) стрес має як короткочасні, так і тривалі наслідки: порушує моторику, модифікує секрецію, змінює вісцеральне сприйняття, підвищує проникність, негативно впливає на мікроциркуляцію та регенераторний потенціал слизової оболонки, а також асоціюється з дисрегуляцією взаємодії «мозок-кишківник» і низкою гастроентерологічних патологій, включно з виразковою хворобою. Саме тому експериментальне відтворення стрес-індукованих уражень слизової оболонки залишається важливим підходом для вивчення механізмів ушкодження та пошуку шляхів профілактики [2].

Перебіг стрес-індукованого ушкодження слизової оболонки шлунка є багатофакторним. Нейроендокринні та вегетативні зрушення на тлі стресу опосередковують зміни мікроциркуляції, секреторної активності, бар'єрних властивостей і репарації, що створює умови для дисбалансу між «факторами агресії» (кислота, пепсин тощо) та «факторами захисту» (адекватний кровоплин, слизово-бікарбонатний бар'єр, регенерація). У межах сучасних уявлень важливе місце в цьому каскаді посідає оксидативний компонент ушкодження слизової оболонки [2].

Оксидативний стрес у гастродуоденальній зоні розглядають як один із принципових механізмів, що підтримує деструкцію тканин при різних моде-

лях uszkodження. Реактивні форми кисню (ROS) ініціюють перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) у клітинних мембранах із формуванням продуктів ліпідної пероксидації; малоновий діальдегід (МДА) та 4-гідроксиноненаль (4-HNE) описують як похідні, локальне зростання яких відображає ROS-залежне тканинне uszkodження. Паралельно виснаження антиоксидантного захисту (зокрема систем супероксиддисмутази та відновленого глутатіону) поглиблює вразливість слизової оболонки до uszkodжувачих впливів, а «ланцюгова» ROS-активація за умов стресу розглядається як одна з ключових ланок, що веде до улцерогенезу [3].

На тлі урбанізації та техногенного навантаження акустичні фактори дедалі частіше розглядають не лише як чинник слухових розладів, а і як потенційний тригер системних змін. В експериментальних роботах показано, що тривала експозиція низькочастотного шуму у щурів лінії Wistar асоційована зі структурними змінами стінки шлунка (включно з ураженням глибших шарів), що підкреслює здатність шумового впливу модифікувати морфофункціональний стан гастральних тканин [5].

Поряд із цим, акустичні стимули застосовували і як модель для індукції стрес-виразок. Зокрема, описано експериментальне відтворення стрес-виразки шляхом короткочасної інтенсивної шумової стимуляції («explosive noise») у щурів із оцінкою виразкового індексу та змін гуморальних регуляторів, пов'язаних із гастральною секрецією та судинним тонусом (гастрин, ендотелін, оксид азоту). Такі дані підтверджують можливість формування стрес-індукованих уражень шлунка саме під впливом акустичного стресора [4].

З огляду на системний характер стрес-реакції та багатоланковість патогенезу уражень слизової оболонки шлунка (нейроендокринні зрушення, порушення кровоплину та секреції, зниження бар'єрної резистентності, ROS-опосередковане uszkodження), перспективним напрямом є пошук профілактичних впливів, здатних коригувати декілька патогенетичних ланок одночасно.

Метою даного дослідження була оцінка впливу лікувального комплексу препаратів на виразкові uszkodження у шлунку щурів на тлі моделювання стресу.

Матеріал та методи дослідження. Були проведені експериментальні дослідження, в процесі яких було використано 27 щурів-самців лінії Wistar стадного розведення, 2-х місячного віку. Тварин утримували у звичайних умовах віварію при природному освітленні та з вільним досту-

пом до води та їжі. На протязі всього періоду проведення експерименту були дотримані чітко мікрокліматичні умови навколишнього середовища віварію: температура – (19-23°C) та вологість – (50-75 %). Експериментальні дослідження проводили в лабораторії біохімії та віварію ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»). Усі експерименти на щурах проводилися за затвердженими в ДУ «ІСЦЛХ НАМН» стандартними операційними процедурами, розробленими відповідно до Методичних вказівок Фармакологічного Комітету МОЗ України та Міжнародних правил роботи з лабораторними тваринами [6, 7].

Тварин розподілили на три групи, по 9 тварин в кожній:

- 1 – інтактна (стандартний раціон віварію), n=9;
- 2 – модель звукового стресу, n=9;
- 3 – модель звукового стресу + комплекс препаратів, n=9.

Тривалість моделювання патології склала два місяці.

Для моделювання стресу використовували ультразвуковий відлякувач шкідників LS-912 (виробник «Leaven Enterprise», Тайвань), якій діє у чутному та ультразвуковому діапазоні і має частоту від 30 до 65 кГц, звуковий тиск 130 дБ, потужність 1,5 Вт на площі до 232 м². За рекомендацією виробника пристрій є ефективний для знищення диких щурів, мишей та комах.

Звуковий стрес ультразвуком у щурів 2 і 3 груп здійснювали 5 днів, за виключенням вихідних, по 6 годин на день за схемою: 2 дні – використовували ультразвук з частотою 30 кГц, наступні 2 дні – 40 кГц, наступні 2 дні – 50 кГц, наступні 2 дні – 60 кГц. Далі схему повторювали. Кожного дня до ультразвуку додавали чутний звук по 1 годині за допомогою фіксації кнопки контролю звуку на відлякувачі. Пристрій встановлювали на одному рівні з клітинами зі тваринами на відстані 3 м від них.

Профілактику препаратами 3-ї групи щурів проводили кожен день зранку шляхом перорального введення комплексу.

Тривалість експерименту склала 49 днів. Перед етаназією, яку здійснювали під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг), тварин позбавляли корму проти ночі, залишаючи вільний доступ до води. Виділяли шлунок – для обстеження на наявність виразок і ерозій [8].

При статистичній обробці отриманих результатів використовувалася комп'ютерна програма

Таблиця 1

Виразкові ушкодження у шлунку щурів при хронічному стресі та після його профілактики, $M \pm m$

Показники Групи щурів	Кількість щурів з виразками, %	Кількість виразок і ерозій, n	Площа виразок на 1 щура, мм ²	Індекс Паулса, %
Інтактна група, n=9	0	0	0	0
Хронічний стрес, n=9	100	71±6,1 p<0,001	51,99±3,86 p<0,001	52,0±1,9 p<0,001
Хронічний стрес+ЛПК, n=9	22,2	35±2,8 p<0,001 p ₁ <0,001	5,83±0,64 p<0,001 p ₁ <0,001	1,29±0,08 p<0,001 p ₁ <0,001

Примітка: p – достовірність відмінностей від показників в інтактній групі; p₁ – достовірність відмінностей від показників у групі «хронічний стрес».

STATISTICA 6.1. для оцінки їхньої достовірності та похибок вимірювань. Статистично значущу відмінність між альтернативними кількісними ознаками з розподілом, відповідним нормальному закону, оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при p<0,01 [9].

Результати та їх обговорення. Дуже добре відомо, що стрес може вплинути на процеси травлення та засвоєння поживних речовин, що призводить до таких симптомів, як зниження апетиту, здуття живота, біль у шлунку, діарея або запор, а також може загострити гастроєзофагеальну рефлексну хворобу. Тому далі досліджували стан шлунку щурів на наявність пошкоджень, а також визначали показники запалення, антимікробного захисту та ступеня мікробної контамінації слизової оболонки шлунку.

Як наведено у таблиці 1, візуальне обстеження шлунку показало, що тривалий звуковий стрес викликав наявність виразок у всіх тварин 2-ої групи (100 %). Загальна кількість виразок і ерозій у шлунку тварин після стресу склала 71 ± 6,1, а площа на 1 щура – 51,99 ± 3,86 мм² на тлі їх відсутності у інтактних щурів. Індекс Паулса (інтегральний показник, який відображає ступінь ураження слизової оболонки шлунка тварин залежно від ступеня дистрофічних змін шлунка (площі виразки) та відсотка тварин з виразками в групі) у тварин зі звуковим стресом досяг 52 ± 1,9.

Використання профілактичного комплексу препаратів ефективно запобігало виразковому процесу у слизовій оболонці шлунку, який індукував тривалий звуковий стрес. Так, кількість щурів з виразками під впливом препаратів знизилася з 9 до 2, кількість виразок і ерозій – на 50,7 % (p₁ < 0,001), площа виразок – у 8,9 разів (p₁ < 0,001), індекс Паулса – у 40,3 разів (p₁ < 0,001; табл. 1). Незважаючи на те, що виразковий процес

у шлунку стресованих звуком тварин не вдалося купувати повністю за допомогою комплексу препаратів, за отриманими результатами можна стверджувати про високу противиразкову ефективність запропонованого профілактичного комплексу.

Висновки

1. Проведене дослідження показало, що тривалий вплив ультразвуку змінної частоти у комбінації зі звуком чутного діапазону на лабораторних щурів викликав індукцію виразкового процесу у шлунку

2. Профілактичне пероральне введення лікувально-профілактичного комплексу препаратів на тлі звукового стресу суттєво знижує частоту та вираженість ушкоджень слизової оболонки шлунку.

3. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого вивчення механізмів гастропротекторної дії запропонованого комплексу та уточнення оптимальних режимів його застосування в умовах стрес-індукованого ушкодження шлунка.

Література:

- Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol.* 2005. №67. P. 259-84. DOI: 10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816.
- Konturek P.C., Brzozowski T., Konturek S.J. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol.* 2011. №62(6). P. 591-9.
- Kwiecien S., Jasnos K., Magierowski M., Sliwowski Z., Pajdo R., Brzozowski B., et al. Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress-induced gastric injury. *J Physiol Pharmacol.* 2014. №65(5). P. 613-22.
- Liu G.S., Huang Y.X., Li S.W., Pan B.R., Wang X., Sun D.Y., et al. Experimental study on mechanism and

protection of stress ulcer produced by explosive noise. *World J Gastroenterol.* 1998. №4(6). P. 519-23. DOI: 10.3748/wjg.v4.i6.519.

5. Fonseca J., Martins-dos-Santos J., Oliveira P., Laranjeira N., Aguas A., Castelo-Branco N. Noise-induced gastric lesions: a light and electron microscopy study of the rat gastric wall exposed to low frequency noise. *Arq Gastroenterol.* 2012. №49(1). P. 82-8. DOI: 10.1590/S0004-28032012000100014.

6. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg, Council of Europe, 1986. №123. 51 s.

7. Наказ України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». Міністерство освіти і науки України. 2012. № 249.

8. Експериментальні методи дослідження стимуляторів остеогенезу / А.П. Левицький та ін. : методичні рекомендації. Київ : ГФЦ, 2005. 50 с.

9. Рогач І. М., Керецман А. О., Сіткар А. Д. Правильно вибраний метод статистичного аналізу – шлях до якісної інтерпретації даних медичних досліджень. *Науковий вісник Ужгородського університету.* 2017. Вип. 2. С. 124-28.

References:

1. Charmandari, E., Tsigos, C., & Chrousos, G. (2005). Endocrinology of the stress response. *Annual Review of Physiology*, 67, 259–284. DOI: 10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816

2. Konturek, P.C., Brzozowski, T., & Konturek, S.J. (2011). Stress and the gut: Pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 62(6), 591–599.

3. Kwiecien, S., Jasnos, K., Magierowski, M., Sliwowski, Z., Pajdo, R., Brzozowski, B., et al. (2014). Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress-induced gastric injury. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 65(5), 613–622.

4. Liu, G.S., Huang, Y.X., Li, S.W., Pan, B.R., Wang, X., Sun, D.Y., et al. (1998). Experimental study on mechanism and protection of stress ulcer produced by explosive noise. *World Journal of Gastroenterology*, 4(6), 519–523. DOI: 10.3748/wjg.v4.i6.519

5. Fonseca, J., Martins-dos-Santos, J., Oliveira, P., Laranjeira, N., Aguas, A., & Castelo-Branco, N. (2012). Noise-induced gastric lesions: A light and electron microscopy study of the rat gastric wall exposed to low frequency noise. *Arquivos de Gastroenterologia*, 49(1), 82–88. DOI: 10.1590/S0004-28032012000100014

6. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (1986). Strasbourg, Council of Europe. Retrieved from <https://rm.coe.int/168007a67b>.

7. Nakaz Ukrainyiny «Pro zatverdzhennya Poryadku provedennya naukovy my ustanovamy doslidiv, eksperymentiv na tvarynakh» [Order of Ukraine «On Approval of the Procedure for Conducting Experiments and Experiments on Animals by Scientific Institutions»]. *Ministerstvo osvity i nauky Ukrayiny – Ministry of Education and Science of Ukraine. zakon.rada.gov.ua*. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text> [in Ukrainian].

8. Levyc'kyj, A.P., Makarenko, O.A., Den'ga, O.V. ta in. (2005). Eksperymental'ni metody doslidzhennja stymuljatoriv osteogenezu : Metodychni rekomendacii' [Experimental methods for studying osteogenesis stimulators : methodological recommendations]. Kyi'v : GFC. [in Ukrainian].

9. Rohach, I.M., Keretsman, A.O., Sitkar, A.D. (2017). Pravylno vybranyy metod statystychnoho analizu – shlyakh do yakisnoyi interpretatsiyi danykh medychnykh doslidzen [Correct choice of statistical analysis method is the key way to high-quality interpretation of data of medical research]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu – Scientific Bulletin of Uzhgorod University*, 2(56), 124-28 [in Ukrainian].

Дата першого надходження рукопису до видання: 30.11.2025

Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 15.12.2025

Дата публікації: 30.12.2025