

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОЛОГИИ  
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК



На правах рукописи

**САЛЧАК САЙЗАНА МИХАЙЛОВНА**

**ГАСТРОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
ЭКСТРАКТА СУХОГО *FERULOPSIS HYSTRIX* (BUNGE) РИМЕНОВ  
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ЖЕЛУДКА**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор биологических наук  
Разуваева Янина Геннадьевна

Улан-Удэ – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                 |  |           |
|-----------------|--|-----------|
|                 | Введение.....  | 4         |
| <b>ГЛАВА 1.</b> | <b>ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>   | <b>10</b> |
| 1.1.            | Современные аспекты этиологии и патогенеза язвенной болезни .....  | 10        |
| 1.2             | Основные методы и средства фармакотерапии язвенной болезни .....   | 18        |
| 1.3             | Фитотерапия заболеваний желудка.....   | 23        |
| 1.4             | Химический состав и биологические свойства <i>Ferulopsis hystrix</i> .....   | 27        |
| <b>ГЛАВА 2.</b> | <b>МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>  | <b>30</b> |
| <b>ГЛАВА 3.</b> | <b>ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА СУХОГО <i>FERULOPSIS HYSTRIX</i> .....</b>   | <b>37</b> |
| 3.1.            | Исследование острой токсичности экстракта сухого <i>Ferulopsis hystrix</i> .....   | 37        |
| 3.2.            | Оценка противовоспалительной активности <i>Ferulopsis hystrix</i> .....  | 38        |
| 3.3.            | Исследование влияния экстракта сухого <i>Ferulopsis hystrix</i> на систему гемостаза.....  | 43        |
| 3.4.            | Исследование анальгетической активности экстракта сухого <i>Ferulopsis hystrix</i> .....   | 47        |
| 3.5.            | Исследование влияния экстракта сухого <i>Ferulopsis hystrix</i> на моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта .....         | 48        |
| 3.8.            | Исследование спазмолитической активности экстракта сухого <i>Ferulopsis hystrix</i> .....  | 49        |
| 3.9.            | Исследование желчегонной активности экстракта сухого <i>Ferulopsis hystrix</i> .....   | 49        |
| 3.8.            | Исследование иммуномодулирующей активности экстракта сухого <i>Ferulopsis hystrix</i> .....  | 51        |
| 3.9.            | Оценка мембраностабилизирующей активности экстракта сухого <i>Ferulopsis hystrix</i> в модельных системах <i>in vitro</i> .....          | 53        |
| 3.10.           | Оценка антирадикальной активности экстракта сухого <i>Ferulopsis hystrix</i> в модельных системах <i>in vitro</i> .....                  | 54        |
| <b>ГЛАВА 4.</b> | <b>ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА СУХОГО <i>FERULOPSIS HYSTRIX</i> ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ЖЕЛУДКА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ.....</b> | <b>56</b> |
| 4.1.            | Гастропротективное действие экстракта сухого <i>Ferulopsis hystrix</i> при этаноловом повреждении желудка у белых крыс .....             | 56        |
| 4.2.            | Гастропротективное действие экстракта сухого <i>Ferulopsis hystrix</i> при стресс-индуцированном повреждении желудка у белых крыс.....   | 61        |
| 4.3.            | Гастропротективное действие экстракта сухого <i>Ferulopsis hystrix</i> при стероидном повреждении желудка у белых крыс.....              | 67        |
| 4.4.            | Гастропротективное действие экстракта сухого <i>Ferulopsis hystrix</i> при индометациновом повреждении желудка у белых                   |           |

|   |            |
|---|------------|
| крыс.....   | 72         |
| 4.5. Влияние экстракта сухого <i>Ferulopsis hystrix</i> на кислотообразующую и ферментообразующую функции желудка у белых крыс с перевязкой пилорического отдела по <i>Shay</i> ..... | 77         |
| 4.6. Фармакотерапевтическая эффективность экстракта сухого из корней <i>Ferulopsis hystrix</i> при «рефлюкс-гастрите».....  | 80         |
| 4.7. Фармакотерапевтическая эффективность экстракта сухого <i>Ferulopsis hystrix</i> при хронической ацетатной язве желудка.....  | 88         |
| <b>ГЛАВА 5. ГАСТРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КОРНЕВИЩ С КОРНЯМИ <i>FERULOPSIS HYSTRIX</i>.....</b>  | <b>102</b> |
| 5.1. Гастропротективное действие индивидуальных соединений, выделенных из корневищ с корнями <i>Ferulopsis hystrix</i> , при индометациновой гастропатии.....                         | 102        |
| 5.2. Гастропротективное действие индивидуальных соединений, выделенных из корневищ с корнями <i>Ferulopsis hystrix</i> , при стероидной гастропатии .....                             | 105        |
| <b>ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>   | <b>108</b> |
| Заключение.....   | 122        |
| Выводы.....   | 124        |
| Список сокращений.....  | 125        |
| Список литературы.....  | 126        |

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Болезни органов пищеварения занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения. Наиболее распространеными являются хронический гастрит и язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки. По данным статистики, ЯБ страдает около 10-16% взрослого населения [9], при этом наблюдается рост и "омоложение" данного заболевания. В последние годы доля больных ЯБ в возрастной группе 14-17 лет возросла до 2,3% [20, 24].

Патогенез ЯБ сложен и включает три фактора, которые рассматриваются в настоящее время как основные при развитии и рецидивах данного заболевания – генетическая предрасположенность, нарушение равновесия между факторами «агрессии» и «защиты» и наличие *Helicobacter pylori* [44, 57, 220, 195, 216]. Систематический обзор, опубликованный в 2017 году, показал, что больше половины человечества (приблизительно 4,4 млрд. чел.) инфицированы *H. pylori* [160]. Почти у 50% лиц с хеликобактериозом развивается хронический гастрит, который в 90% случаев является причиной развития ЯБ [96, 137, 195].

В настоящее время при ЯБ применяют комплексное лечение, направленное на различные звенья патогенеза с учетом сопутствующих заболеваний [1, 90]. Несмотря на эффективность и регулярное усовершенствование методов лечения, в 30-82% случаев наблюдаются рецидивы заболевания, в 26-42% – осложненные формы ЯБ, а у 20-30% больных слизистая оболочка желудка (СОЖ) резистентна к фармакотерапевтическому воздействию [87, 109].

В этой связи актуальной проблемой остается разработка новых эффективных, не оказывающих побочного действия, гастропротективных средств. Особый интерес для профилактики и комплексного лечения заболеваний желудка представляет ферулловидка щетинистая (*Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov; син.: *Peucedanum hystrix* Bunge; *Phlojodicarpus turczaninovii* Sipliv.). В народной медицине данное растение широко используется как противоопухолевое, коронаорасширяющее, антикоагулирующее, желчегонное,

спазмолитическое и бактериостатическое средство [11]. В монгольской медицине встречается в рецептах сборов, применяющихся при лечении рака легких, желудка и пищевода [227]. В монгольской и бурятской медицине *F. hystrix* является заменителем костуса прекрасного (*ru rta*), использующегося в тибетской медицине при заболеваниях пищеварительной, дыхательной систем и как ранозаживляющее средство [10, 100]. В тувинской народной медицине данное растение, известное как «чуксугбай», издавна получило широкое применение и в настоящее время продолжает занимать лидирующие позиции в качестве противовоспалительного, ранозаживляющего средства, а также при онкологических и инфекционных заболеваниях [92].

**Степень разработанности темы исследования.** Подземная часть *F. hystrix* содержит различные группы биологически активных веществ (БАВ): кумарины, флавоноиды, эфирные масла и др. [85, 99, 227]. Центральное место в фармакологической активности *F. hystrix* занимают кумарины, суммарное содержание которых в подземной части достигает 3,9-4,6% [98, 99, 152, 227]. Кумарины являются эффективными противоопухолевыми, противовирусными, антибактериальными и антифунгальными средствами [148, 155, 159, 197, 228], обладают противовоспалительной [31, 146, 150, 175, 178, 194, 217] и антиоксидантной [126, 153, 164, 168] активностями, а также антикоагулирующим и сосудорасширяющим свойствами [125, 161, 187]. В экспериментах на животных установлен выраженный гастропротективный эффект природных и синтетических кумаринов [76, 194].

Учитывая широкий спектр биологической активности кумаринов и их производных, актуальным является исследование фармакологических свойств и гастропротективного влияния экстракта сухого, полученного из корневищ с корнями *F. hystrix*.

**Цель исследования** – определение основных фармакологических свойств и гастропротективной эффективности экстракта сухого из корневищ с корнями *Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov.

Для достижения указанной цели необходимо было решить следующие задачи:

- 1) определить основные фармакологические свойства экстракта *F. hystrix*;
- 2) оценить гастропротективную эффективность испытуемого средства при острых повреждениях желудка;
- 3) изучить антиульцерогенное влияние экстракта *F. hystrix* при хронических повреждениях желудка;
- 4) изучить гастропротективное влияние индивидуальных соединений, выделенных из корневищ с корнями *F. hystrix*.

**Научная новизна.** В работе впервые определены основные фармакологические свойства и оценена фармакотерапевтическая эффективность экстракта сухого *F. hystrix* при острых и хронических повреждениях желудка. Установлено, что исследуемый фитоэкстракт обладает противовоспалительной, спазмолитической, умеренной желчегонной, анальгетической, иммуно-модулирующей активностями, а также нормализует моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), снижает скорость агрегации тромбоцитов, увеличивает время кровотечения и предотвращает тромбообразование. Выявлено, что экстракт *F. hystrix* в диапазоне доз 50-300 мг/кг проявляет гастропротективное влияние при этаноловой, стероидной, нейрогенной и индометациновой гастропатиях, а также при перевязке пилорического отдела желудка по *Shay*, повышая резистентность СОЖ к действию агрессивных факторов, препятствуя развитию дистрофических и некротических процессов в покровно-ямочном и железистом эпителиях, нарушений микроциркуляции, а также воспалительных реакций в стенке желудка белых крыс. Показано, что экстракт *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг ограничивает ульцерогенное действие желчи, стимулирует процессы дифференцировки специализированных клеток в СОЖ, нормализует темп желудочной секреции, кислото- и ферментообразующие функции желудка, а также моторно-эвакуаторную деятельность ЖКТ. На фоне хронической ацетатной язвы экстракт *F. hystrix*

ограничивает развитие дистрофических, некротических и воспалительных процессов в стенке желудка, способствует более ранним процессам отторжения некротических масс, созревания грануляционной ткани, эпителиализации язвенного дефекта, практически полному восстановлению структуры СОЖ и, как следствие, нормализации кислото- и ферментообразующих функций желудка. Установлено, что введение животным индивидуальных веществ (скиммин, пеуценидин и арабиногалактан), выделенных из корневищ с корнями *F. hystrix*, препятствует образованию деструкций в СОЖ при индометациновой и стероидной гастропатиях. Наиболее выраженный гастропротективный эффект отмечен при введении белым крысам кумаринов – скиммина и пеуценидина. Гастропротективный эффект экстракта *F. hystrix* обусловлен наличием доминирующих БАВ – кумаринов и установленных его антиоксидантных свойств в условиях острых и хронических повреждений СОЖ, выражаяющихся в способности инактивировать реакционно-активные молекулы, ингибировать процессы свободнорадикального окисления (СРО) биомакромолекул, повышать активность ферментов антиоксидантной системы (АОС) организма и стабилизировать клеточные мембранны.

**Практическая значимость.** Экспериментально обоснована возможность и целесообразность применения экстракта сухого *F. hystrix* в составе комплексной терапии гастритов и язвенной болезни.

Материалы исследований используются в учебном процессе на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского института ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова» Министерства науки и высшего образования РФ.

По результатам исследований разработан способ получения экстракта сухого из корневищ с корнями *F. hystrix* и получен патент на изобретение № 2679310 «Способ получения средства, обладающего гастропротективной, противовоспалительной и антиоксидантной активностями».

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

- экстракт *F. hystrix* обладает противовоспалительной, спазмолитической, умеренной желчегонной, анальгетической, иммуномодулирующей, мембраностабилизирующей и антиоксидантной активностями, нормализует моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ, снижает скорость агрегации тромбоцитов и время тромбообразования;
- исследуемое средство проявляет гастропротективный эффект при нейрогенной, этаноловой, стероидной и индометациновой гастропатиях, а также при перевязке пилорического отдела желудка по *Shay*;
- экстракт *F. hystrix* оказывает антиульцерогенное влияние при «рефлюкс-гастрите» и хронической ацетатной язве;
- выделенные из подземной части *F. hystrix* индивидуальные соединения (кумарины и арабиногалактан) вносят существенный вклад в проявление гастропротективного эффекта экстракта при стероидной и индометациновой гастропатиях.

**Апробация работы.** Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на: III, IV международной научно-практической конференции «Курортная база и природные лечебно-оздоровительные местности Тувы и сопредельных регионов» (Кызыл, 2017, 2019); V научно-практической конференции аспирантов и молодых учёных «Молодые учёные и фармация XXI века» (Москва, 2017); II конгрессе по традиционной медицине стран ШОС/БРИКС/ЕАЭС (Москва, 2017); международной научной конференции «Перспективы разработки и внедрения лекарственных средств на основе сырья отечественного и зарубежного происхождения» (Душанбе, 2018); VIII International Conference of Integrated Traditional Medicine: Development Achievements, Trends and Prospects (Ulaanbator, 2017); XIV конгрессе международной ассоциации морфологов (Астрахань, 2018); международной научной конференции «Перспективы лекарственного растениеведения» (Москва, 2018); международной молодежной научной конференции “Фундаментальные исследования – старт в медицин-

скую науку”, посвященной 260-летию Сеченовского Университета (Москва, 2018); IX International Research to Practice Conference «Traditional Medicine: Ways of Consolidation with Modern Health Care» (Ulan-Ude, 2019); VII научной конференции с международным участием «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения» (Москва, 2019).

**Связь задач исследований с проблемным планом НИР.** Диссертационная работа выполнена в ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН в соответствии с задачами по проекту № 62.1.8. «Создание лекарственных средств системного действия на основе тибетской медицины».

**Личный вклад автора.** Автором проведен поиск и анализ данных литературы по теме диссертационной работы; осуществлены планирование и проведение экспериментальных исследований, обработка, интерпретация и обсуждение полученных результатов; подготовлены публикации по основным положениям диссертационного исследования; оформлена рукопись диссертации.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 3 – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

**Структура и объем диссертации.** Работа изложена на 153 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных экспериментальных исследований (3 главы), обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, списка литературы, включающего 246 источников, из которых 123 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 31 рисунком, включая микрофотографии.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современные аспекты этиологии и патогенеза язвенной болезни

Язевенная болезнь (ЯБ) сопровождает человека на протяжении его существования с глубокой древности. Свидетельством этого служит мумия 60-летнего китайца, умершего в 163 году до нашей эры от перитонита, причиной которого явилась перфоративная язва препилорического отдела желудка. Клинические проявления данной болезни также указаны в трактатах Гиппократа, Галена и Авиценны [122]. Первые единичные, хотя и недостаточно полные и точные описания клиники ЯБ, при этом подтвержденные данными вскрытий, встречаются лишь в литературе XVI-XIX столетий. В 1829-1935 гг. Жан Крювелье, обобщив свой многолетний труд, четко определил основные клинические симптомы ЯБ, дал классическое морфологическое описание язвенного дефекта, отметил основные осложнения (перфорацию и кровотечение), указал некоторые принципы лечения и выделил ЯБ в отдельную нозологическую форму. При этом российский академик Ф. Уден еще в 1816 г. высказал предположение о воспалительной природе язвенного процесса, подробно описал клинические картины прободной язвы, желудочно-кишечного кровотечения (рвота «кофейной» гущей и пр.) и рекомендовал прием препаратов висмута, которые с успехом применяются по настоящее время [59]. Взгляды на этиологию и патогенез ЯБ, со времени опубликования данных трудов, не раз пересматривались, в связи с этим в истории изучения этиопатогенеза данного заболевания выделяли три периода.

Первый период назван морфологическим, так как главный интерес ученых сосредоточивался в основном на морфологической характеристике язвенного процесса и опирался на местные факторы язвообразования. В течение этого периода появились следующие «теории»: сосудистая (Р. Вирхов, 1852 г.), кислотно-пептическая (С. Bernard, 1856 г.), механическая (L. Aschoff, 1912 г.), воспалительная (E. Palmer, 1926 г.), ацидозная теории (R. Balint - С.С. Зимницкий, 1930 г.), а также теория слизистого барьера (F. Hollander, 1954 г.).

Во втором периоде ЯБ рассматривалась как заболевание всего организма, в возникновении и развитии которого ведущим этиопатогенетическим фактором является нарушение регуляторной функции центральной нервной системы, ее вегетативного отдела. Так возникли неврогенная (G. Bergman, 1913), психосоматическая (F. Alexander, 1934 г.), нервно-трофическая (А.Д. Сперанский, 1935 г.), «вегетативная болезнь» (Р. Hetetiij, 1937 г.), кортико-висцеральная (К.М. Быков, И.Т. Курцин, 1949 г.), нервно-вегетативная (G. Katsch, U. Pickert, 1953 г.), нервно-гормональная теории (С.М. Рысс, Е.С. Рысс, О.С. Радбиль, К.Д. Боянович, 1963 г.) и теория гиперсекреции адрено-кортикоидов (R. Katz, C.Siegel, 1968 г.) [59, 122]. Открытие в 1983 году J. Warren и B. Marshall *H. pylori* ознаменовало начало третьего периода в понимании этиопатогенеза, когда выявленную инфекцию стали рассматривать в качестве важнейшего локального фактора в патогенезе ЯБ [57, 59, 122].

Несмотря на свою многовековую историю и достигнутые успехи по изучению этиологии и патогенеза, а также в разработке основных принципов диагностики и лечения ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) является наиболее распространенным заболеванием, сохраняющим тенденцию к росту, и занимает второе место после ишемической болезни сердца [86]. По данным статистики, 10-16% взрослого населения по всему миру страдает ЯБ [9]. В странах Западной Европы распространенность ЯБ составляет в среднем 8,2% населения, в США – 7-10%, в Японии – 11%, в Индии – 25%. В России каждый десятый житель болен ЯБ, а заболеваемость составляет 157,6 на 100 тыс. населения [115]. Наиболее распространенными осложнениями, согласно статистическим данным по РФ, являются: кровотечение (60% случаев), перфорация (18-20%), стеноз привратника (10-12%), пенетрация (8-10%) и малигнизация (5-7%) [9].

Согласно современным представлениям, в этиопатогенезе ЯБ решающую роль играет нарушение равновесия между факторами «агgressии» (кислотно-пептический фактор, инфицирование *H. pylori*, нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка, желчь и панкреатический сок вследствие гастроудоденального рефлюкса) и факторами «защиты» СО желудка и ДПК (слизисто-бикарбонатный и анатомический барьеры, последний состоящий

из клеток поверхностного эпителия; система микроциркуляции СО, а также регенераторно-трофические процессы в СО и местные иммунные механизмы). В связи с этим этиопатогенез ЯБ наглядно отражается в знаменитых весах Шея. На одной чаше этих весов располагаются факторы «агgressии», а на другой – факторы «защиты». Если обе чаши находятся в равновесии, человек здоров. При ЯБ происходит активация факторов «агgressии» или ослабление факторов «защиты», что ведет к нарушению данного равновесия [7, 35, 109, 111, 120, 132, 207, 243].

В соответствии с существующими представлениями, кислотно-пептический фактор относится к одним из ключевых моментов язвообразования. В качестве главного аргумента выступают высокие показатели кислотности желудочного сока у больных с дуоденальными язвами, которые увеличены в 3,0 и более раза. Высокий уровень кислотопродукции также наблюдается у значительной части больных пептической язвой желудка. Усиление воздействия данного фактора связано с гиперпродукцией HCL и пепсина, причиной которой является врожденное или приобретенное увеличение количества париетальных и главных клеток, гипергастринемия (в том числе, и как результат действия *H. pylori*), усиление ваготонического действия (ваготония), повышение концентрации гастроинтестинальных гормонов, являющихся агонистами кислотопродукции, повышение чувствительности париетальных и главных клеток к секреторным стимулам [59, 80, 82, 124, 170].

Однако ряд авторов определяют высокие показатели желудочной секреции у 37-50% здоровых людей. При этом дуоденальная язва довольно часто наблюдается на фоне нормальной или даже пониженной секреции желудочного сока. Следовательно, пептическая «агgressия» желудочного сока вульцерогенезе не играет исключительную роль, но отрицать участие кислотно-пептического фактора в язвообразовании нет оснований [122].

В развитии ЯБ основным этиопатогенетическим фактором считается хеликобактерная инфекция. Признание основополагающей роли этой инфекции заставило ЯБ рассматривать как местный инфекционный процесс, возбудителем которого является *H. pylori* [60, 121, 132, 137, 166, 195]. Несмотря на

то, что данная инфекционная концепция в настоящее время является доминирующей, частота возникновения ЯБ ДПК, не ассоциированная с *H. pylori*, составляет 38%, а ЯБ желудка – 56%. В США *H. pylori*-негативные формы ЯБ встречаются в диапазоне от 39% до 52%, в Австралии – в 45%, в Японии – 12% случаев [90, 111, 120], что свидетельствует о том, что данная причина возникновения ЯБ не является универсальной.

Одним из возможных факторов риска возникновения ЯБ рассматривается нарушение моторно-эвакуаторных функций ЖКТ, в частности ослабление тонуса, перистальтики и замедление опорожнения антравального отдела желудка приводит к растяжению стенок привратника, увеличению выработки гастролина, последующей гиперсекреции HCL и формированию язв желудка. Поэтому при ЯБ желудка желудочная эвакуация обычно замедлена, а при ЯБ ДПК – ускорена. Усиленная перистальтика желудка и быстрое поступление резко кислого желудочного содержимого в ДПК вызывают «кислотный ожог» СО и способствуют образованию язвенного дефекта. Однако нарушения эвакуаторной функции желудка не всегда сопровождаются язообразованием, а уровень гастринемии с гиперсекрецией HCL обусловлен не только моторными нарушениями, но и патологической активностью *H. pylori*, гастродуodenальной регургитацией или комплексом указанных факторов [34, 80, 105].

Прогрессирование расстройств моторики верхних отделов ЖКТ может привести к дуоденогастральному рефлюксу, при котором заброс дуоденального содержимого в желудок, ведет к поражению СОЖ, преимущественно антравального отдела, желчными кислотами, их солями, панкреатическими ферментами, лизолецитином и другими компонентами. Поэтому мнение о существенном вкладе дуоденогастрального рефлюкса вульцерогенез весьма распространено. В противовес этой теории, показатели суточной интрагастральной pH-метрии свидетельствуют, что дуоденогастральный рефлюкс постоянно присутствует у здоровых людей и занимает около 40% времени суток и может рассматриваться как компенсаторная защитная реакция, обеспечивающая повышение внутригастральной величины pH. Кроме того, доказано, что желчь ингибирует активность *H. pylori* [21, 62, 80, 135, 198].

По данным литературы, одной из основных причин развития ЯБ считается наличие генетически обусловленной наследуемой или ненаследуемой локальной гипоплазии сосудов мелкого или среднего калибра в желудке и/или ДПК. Даже минимальное снижение кровотока в СО гастродуodenальной зоны вызывает ослабление защитного барьера, в результате чего появляется ограниченный ишемический некроз и повышается чувствительность СО к кислотно-пептическому фактору [13, 65, 73, 89, 157, 173].

Постоянно существующая локальная ишемия не является критической, и для достижения пороговой величины должна быть усиlena. В этом определенная роль принадлежит нарушениям гемодинамических процессов и реакциям перекисного окисления липидов (ПОЛ). В частности, формирующаяся в результате гипоплазии сосудов, осткая локальная ишемия способствует развитию ограниченного язвенного дефекта на СОЖ и ДПК. Вокруг зоны некроза развивается воспалительная реакция, сопровождающаяся микроциркуляторным стазом, сладж-синдромом, повышением сосудистой проницаемости и спазмом подслизистых венул. Это дополнительно усугубляет выраженность некротических изменений в язвенном дефекте. Дефицит поступления в зону ишемии достаточного количества кислорода и питательных веществ ведет к выраженному усилинию интенсивности реакций СРО биомакромолекул клеточных мембран в тканях желудка и ДПК [13, 73, 89].

Большое значение в развитии ЯБ имеют нарушения целостности клеточных мембран эндотелия, сопровождающиеся активацией процессов адгезии и агрегации тромбоцитов, эритроцитов и других форменных элементов крови, ведущих к микротромбозу сосудов в зоне ишемии. Следствием этого является высвобождение из тромбоцитов и других форменных элементов крови гистамина, серотонина, тромбоксана и других вазоактивных веществ, с сопутствующим ангиоспазмом, увеличением вязкости крови. Таким образом, нарушение реологических свойств крови, в сочетании с локальным ангиоспазмом, ведет к дополнительному усилиению ишемии [29, 46, 142].

При снижении регионального кровотока происходит заметное нарастание обратной диффузии ионов водорода из просвета желудка в эпителиальные клетки в результате нарушения трансмембранных потенциала с после-

дующим повреждением поверхностного эпителия. Это еще раз подтверждает существование тесной связи между кровотоком в СО и ее повреждением. Следовательно, концепции приоритета ишемического или кислотно-пептического факторов в патогенезе гастродуodenальных язв не являются взаимоисключающим. Вполне логичным представляется положение, согласно которому ишемическое повреждение является предрасполагающим фактором, а соляная кислота (HCL) и пепсин – факторами, усугубляющими некроз [46, 57, 81, 122, 222].

Таким образом, региональный кровоток в СОЖ и ДПК является одним из важнейших защитных факторов и его изменение может играть существенную роль в патогенезе ЯБ. Снижение кровотока приводит к нарушению слизеобразования, повреждению поверхностного эпителия и падению его трансмембранных потенциала, способствующего обратной диффузии водородных ионов; к индукции синтеза провоспалительных цитокинов, участвующих в воспалительных реакциях периульцерозной зоны; к снижению в СО содержания простагландинов, а в клетках повышению синтеза цАМФ; к активации тканевых фосфолипаз и ПОЛ, а также к нарушению процессов регенерации СО гастродуodenальной зоны.

Следует отметить, что в развитии ЯБ немаловажную роль играют: наследственная предрасположенность (высокий уровень секреции HCL, гастродуodenальная дисмоторика, повышение образования пепсиногена, врожденный дефицит антитрипсина); нервно-эмоциональные напряжения, приводящие к повышенной выработке HCL; злоупотребление алкоголем, курение (стимулируют секрецию HCL, нарушают образование желудочной слизи и снижают резистентность СО); наличие хронических заболеваний желудка и ДПК (гастрит и дуоденит могут быть фоном для образования язв на СО при наличии агрессивных факторов); чрезмерное увлечение острой, кислой пищей; неправильный режим питания (длительные перерывы между приемами пищи, еда всухомятку); продолжительный прием некоторых лекарственных препаратов (гормоны, нестероидные противовоспалительные средства (НПВП)) [74, 82].

Устойчивость СО желудка и ДПК к постоянному воздействию факторов «агрессии» обеспечивается факторами «защиты». Факторы «защиты» представляют собой единую динамическую систему. К ним можно отнести нейрогуморальные и местные защитные механизмы. Последние подразделяются на предэпителиальные, эпителиальные и субэпителиальные уровни.

К предэпителиальным относится слизисто-бикарбонатный барьер, который служит первой линией защиты и включает гидрофобную слизь, продукцию бикарбонатных ионов, секрецируемых эпителиальными клетками, благодаря чему, формируются антикислотный и антипепсиновый барьеры, защищающие СО от действия HCL, пепсина, биологических агентов и продуктов их жизнедеятельности. Бикарбонаты снижают раздражающее действие HCL на СО, увеличивают pH слизистого слоя. Эпителиальный уровень (вторая линия защиты) представлен непрерывным слоем эпителиальных клеток на базальной мемbrane, выстилающих просвет желудка и ДПК [13, 18, 19, 89, 109, 122, 134, 151, 157, 173, 243].

Еще в середине XX столетия было установлено, что у больных ЯБ отмечается снижение общей продукции слизи, а также меняется качественный состав слизи. Следовательно, слизисто-бикарбонатный барьер оказывается несостоятельным, HCL и пепсин получают непосредственный доступ к оголенной слизистой, происходит лизис эпителиальных клеток и тогда начинает играть важную роль reparativaя регенерация СО ЖКТ. Единичная погибшая клетка замещается идентичными клетками, мигрирующими из интактного эпителия. Обязательным условием быстрого восстановления является сохранение базальной мембранны. Если же дефект достигает до глубоких отделов СО, то регенерация происходит за счет усиления пролиферации. В прилежащей СО пролиферируют стволовые клетки и клетки-предшественники, локализованные в шейках желудочных желез, откуда они мигрируют и закрывают дно язвенного дефекта. Вслед за этим начинается процесс эпителизации. Регенерировавший эпителий не всегда идентичен погившему, базофильен и уплощен, как правило, обладает меньшей степенью зрелости, производит слизь менее качественного состава с измененными физико-химическими свойствами. В дальнейшем начинают формироваться желудочные ямки, а за-

тем железы, которые имеют примитивное строение. Регенерировать могут и элементы мышечной пластиинки СО. При этом образуются крупные гладко-мышечные клетки, формирующие неравномерные утолщения. Мышечная оболочка стенки желудка или ДПК в области язвенного дефекта не восстанавливается. Она замещается фиброзной тканью, в которой можно обнаружить отдельные мышечные клетки. Таким образом, подслизистая основа и мышечная оболочка верхних отделов ЖКТ регенерирует с образованием единительнотканного рубца, а СО полностью восстанавливается, но в ней отсутствуют эластические волокна, что свидетельствует о ранее имевшемся изъязвлении [5, 6; 65, 67, 80, 93, 120, 122, 208].

Субэпителиальную или третью линию защиты СО гастродуodenальной зоны обеспечивает микроциркуляторное русло, которое поддерживает первую и вторую линию защитного барьера путем снабжения кислородом и питательными веществами эпителиальных клеток, секретирующих слизь и бикарбонаты. Кроме того, микроциркуляторное русло влияет на скорость дифференцировки и пролиферацию малодифференцированных клеток, что приводит к ускорению процессов регенерации [123, 131]. Следовательно, решающим условием нормального функционирования всего комплекса защитных механизмов СОЖ и ДПК является эффективная микроциркуляция. Кроме того, гастропротективные механизмы могут реализоваться с помощью иммунной реакции за счет находящихся в субэпителиальном слое иммунных клеток, преимущественно лимфоцитов и тканевых макрофагов, синтезирующих цитокины. Провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-6, TNF- $\alpha$ ) участвуют в регуляции иммунного ответа и играют важную роль в формировании воспалительной реакции на месте язвенного дефекта. Противовоспалительный цитокин – IL-4, наоборот, является показателем защитных свойств, фактором, способствующим процессам репарации. Данный интерлейкин ограничивает интенсивность воспаления, снижая синтез провоспалительных цитокинов, активирует В-лимфоциты и синтез иммуноглобулинов. Наряду с цитокинами простагландины прямо или косвенно затрагивают механизмы защиты СО гастродуodenальной зоны на всех ее уровнях. Простагландини поддерживают ее целостность, подавляют секрецию HCL, стиму-

лируют продукцию компонентов слизи и бикарбонатов, усиливают микроциркуляцию, предупреждают адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистой стенке, ускоряют заживление СО, а также обладают антиоксидантными и антиишемическими свойствами [1, 61, 89, 116].

Таким образом, патогенез язвенной болезни достаточно сложен и включает в себе три фактора – генетическая предрасположенность, нарушение равновесия между факторами «агgressии» и «защиты», наличие *H. pylori*, которые рассматривают в настоящее время как основные для появления и рецидивирования язвенной болезни. В связи с этим, в лечении ЯБ применяется комплексное лечение, воздействующее на различные звенья патогенеза с учетом сопутствующих заболеваний.

## 1.2. Основные методы и средства фармакотерапии язвенной болезни

В настоящее время фармакотерапия ЯБ включает применение большого числа различных препаратов и их сочетаний с учетом патогенетических аспектов заболевания [36]. В большинстве случаев при ЯБ нарушается секреторная и моторная деятельность желудка и ДПК, ухудшается регионарное кровоснабжение и трофики тканей, при этом происходит снижение количества простагландинов в СО, что создает условия для кислотно-пептической агрессии. В результате на ограниченном участке СО снижается резистентность, что обусловлено нарушением местной микроциркуляции, микротромбозом, ишемией с образованием микроинфарктов; повышением обратной диффузии ионов  $H^+$  и др. [57, 107, 122, 216, 220]. В связи с этим фармакотерапевтическая концепция лечения ЯБ направлена на устранение факторов «агgressии», в частности кислотно-пептической. Эту функцию способны выполнять следующие классы препаратов:

1. Антациды («анти» - против, «ацидус» - кислота) – щелочные вещества, которые вступают в реакцию с HCL и нейтрализуют ее. Различают всасывающиеся и невсасывающиеся антациды, селективные и неселективные холинолитики. Достоинство антацидов – высокая скорость действия. Однако при систематическом применении антацидов следует помнить о возможных побочных эффектах: феномен «рикошета» – вторичное (после первоначаль-

ного антацидного эффекта) повышение секреции HCL, наблюдающееся, в частности, при приеме антацидов, содержащих карбонат кальция; «молочно-щелочной синдром» (при одновременном приеме карбоната кальция и употреблении большого количества молока); нарушение всасывания некоторых лекарственных препаратов (например, антибиотиков, H<sub>2</sub>-блокаторов), если применяются вместе с антацидами; повышение уровня алюминия и магния в крови больных с нарушенной функцией почек, принимающих магний- и алюминий содержащие антациды [35, 169, 177, 193, 241].

2. H<sub>2</sub>-блокаторы (циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин, роксатидин) подавляют секрецию HCL за счет вытеснения гистамина из связи с H<sub>2</sub>-рецепторами париетальных клеток и поддерживают показатели интрагастрального pH>3 на протяжении 8-10 часов. Применение H<sub>2</sub>-блокаторов в течение 4-6 недель приводит к рубцеванию язвенного дефекта у 70-80% больных с дуodenальными язвами и у 55-60% пациентов с язвами желудка. В настоящее время H<sub>2</sub>-блокаторы используются редко, утратили свои позиции из-за широкого применения в клинической практике ингибиторов протонной помпы (ИПП) [114, 183, 226, 240].

3. ИПП (омепразол (гастрозол), пантопразол, лансопразол и рабепразол) подавляют секрецию HCL в желудке, способствуют рубцеванию и предупреждают обострение ЯБ. Антисекреторное их действие связано с ингибированием H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-АТФазы париетальных клеток – фермента, обеспечивающего перенос ионов водорода из париетальной клетки в просвет желудка. ИПП образуют прочные ковалентные связи с сульфогидрильными группами протонной помпы и навсегда выводят ее из строя, и чтобы клетка снова начала продуцировать HCL, необходимо вновь синтезировать протонные помпы, свободные от связи с ингибитором. Обычно половина помп обновляется у человека за 30-48 часов. Продолжительность эффекта блокирования обусловлена скоростью обновления протонных помп. Параллельно с этим эффектом ИПП удерживают pH> 4 в течение 7-12 часов, что создают благоприятное условие для заживления язв желудка и ДПК [35, 93, 96, 128, 171, 223, 230, 233].

**Антихеликобактерная терапия.** Одним из основных методов фармакотерапии ЯБ является эрадикационная терапия, направленная на ликвидацию активного воспаления в СО, восстановление нормального механизма желудочной секреции. Эрадикационная терапия подразумевает сочетание ИПП с двумя антибактериальными препаратами, чаще амоксициллином и кларитромицином, которые вместе составляют стандартную тройную терапию или схему первой линии. Целесообразность назначения ИПП обусловливается несколькими обстоятельствами. Установлено, что *H. pylori* выживают при значениях рН 4,0-6,0 и хорошо размножаются при рН 6,0-8,0. ИПП повышают показатели интрагастрального рН, и это приводит к тому, что размножающиеся в таких условиях бактерии становятся более чувствительными к действию антибиотиков. При снижении желудочной секреции, вызванной ИПП, происходит повышение концентрации антибиотиков в желудочном содержимом, они увеличивают вязкость желудочного сока и замедляют эвакуацию содержимого из желудка, вследствие чего возрастает время контакта антибиотиков и микроорганизмов. Наконец, ИПП сами обладают антихеликобактерной активностью. В настоящее время достижимая эффективность стандартной тройной терапии не может быть признана оптимальной. Поэтому для повышения ее эффективности рекомендуется добавление препаратов висмута [15, 18, 26, 34, 84, 176, 245].

Классическую квадротерапию с препаратом висмута применяют как терапию второй линии после применения стандартной тройной терапии с кларитромицином. При неэффективности квадротерапии с препаратом висмута в качестве терапии второй линии рекомендуются схемы на основе левофлоксацина. Квадротерапия без препарата висмута или сочетанная терапия, по сути, является стандартной тройной схемой, усиленной метронидазолом. При неэффективности терапии первой и второй линии назначается терапия третьей линии, которая основывается на определении индивидуальной чувствительности *H. pylori* к антибиотикам [7, 26, 133, 167].

Мизопростол – гастропротективное средство, синтетический аналог ПГЕ1, увеличивает образование защитной слизи и гидрокарбонатов; способствует усилению кровотока в СО, ускоряет заживление эрозий, язв желудка и

ДПК, а также способен предотвратить их образование. Оказывая непосредственное влияние на париетальные клетки желудка, подавляет базальную, ночную, стимулированную (пищей, гистамином, пентагастрином) секрецию HCL. Уменьшает базальную (но не стимулированную гистамином) продукцию пепсина. Однако эта группа препаратов не получила широкого распространения ввиду большого количества побочных эффектов, таких как диарея, абдоминальная боль, тошнота и др. [30, 232].

Ребамипид – производное хинолинов, является одновременно как гастропротектором, так и энтеропротектором. Механизм действия его связан с индукцией синтеза ПГЕ<sub>2</sub> и ПГGI<sub>2</sub> в СО ЖКТ, что обуславливает улучшение кровотока, ингибирование воспалительной реакции в результате снижения проницаемости сосудов и уменьшения количества провоспалительных цитокинов. В результате в язвенном дефекте отсутствует выраженная нейтрофильная и лимфоцитомакрофагальная инфильтрация. Данный препарат, повышая экспрессию эпидермального фактора роста и его рецепторов – стимуляторов пролиферации эпителия, приводит к быстрому заживлению язв с образованием более качественного рубца, снижает вероятность рецидивов. В частности, ребамипид увеличивает содержание гликопротеинов слизи – одного из важных факторов защиты СО ЖКТ, защищает клетки от окислительного стресса и повреждающего действия желчных кислот. При этом ребамипид дает локальный эффект на орган-мишень с отсутствием системной активности и существенных побочных эффектов [47, 93, 123, 186].

Известно, что в развитии патогенеза ЯБ ведущую роль играет активация процессов метаболизма, проявляющаяся гипоксией, возрастанием активности процессов липопероксидации клеточных мембран, нарушением синтеза белка, энергии, что провоцирует нарушение резистентности СО гастроудоденальной зоны. Для решения этой проблемы в гастроэнтерологической практике широко применяется витаминоподобное соединение S-метил-L-метионин (SMM, исторически сложившееся название «витамин U») – препарат на основе капустного сока – активированная форма незаменимой аминокислоты метионин, необходимой для синтеза всех белковых соединений организма человека. Данный препарат оказывает антиоксидантный эффект,

благодаря умеренному радиопротекторному действию снижает уровень ПОЛ и ингибитирует активность моноаминооксидазы. Он рассматривается еще в качестве противоязвенного препарата, который влияет на секреторную, репаративную и моторную функции желудка, уменьшая кислотность желудочного сока, нормализуя функции железистого эпителия, увеличивая иммунореактивность гастродуodenальной зоны [50, 79, 101].

Для нормализации моторно-эвакуаторной функции ЖКТ используются препараты спазмолитического (скополамина бутилбромид, дротаверин, меbeверин, пинаверия бромид) и прокинетического действия (метоклопрамид, домперидон, итоприд) [39, 59, 104, 190].

Репаранты (солкосерил, экстракт алоэ, сок каланхоэ, апилак, прополис, алантон, масло облепихи и шиповника, гастрофарм, метилурацил, пентоксил и др.) рассматривают как факультативное (необязательное) дополнение к противоязвенной терапии. Они способствуют улучшению регенераторных процессов в СО и заживлению язвенного дефекта. В настоящее время используются только при длительно нерубящущихся язвах с частыми рецидивами [80, 121].

Иммуномодуляторы (тималин, тактивин, тимоген, левамизол) используются в комплексной терапии ЯБ желудка и ДПК при наличии признаков иммунодефицита, алиментарной недостаточности, дистрофии, длительно не рубящихся медиогастральных язвах [27, 121].

Значительную роль в этиопатогенезе ЯБ играют психонейрогенные факторы. Поэтому в стандарт лечения ЯБ нередко включают препараты психокорректирующим действием, как нейролептики, анксиолитики и общим седативным действием, как часть этиотропной терапии [20, 44, 209, 218, 236].

Таким образом, современная комплексная фармакотерапия ЯБ зачастую может обеспечить длительное безрецидивное течение, предупредить осложнения, а также улучшить течение заболевания, ускорить процесс купирования симптоматики, тем самым повысить качество жизни больных.

### 1.3. Фитотерапия заболеваний желудка

Особый интерес в лечении заболеваний желудка представляют лекарственные средства растительного происхождения, для которых характерен широкий диапазон фармакологических свойств на фоне малого количества побочных эффектов. Известно, что БАВ растений одновременно могут влиять на несколько патогенетических звеньев, оказывая суммарное терапевтическое действие, а также обладают способностью пролонгировать лечебный эффект медикаментозных средств, что особенно актуально при длительном применении в случае хронических заболеваний, в том числе ЯБ [78, 88, 91, 199]. Однако следует отметить, что лекарственные средства растительного происхождения по силе и быстроте своего эффекта не могут в полной мере заменить синтетические препараты, в связи с чем они могут использоваться как вспомогательная или дополнительная терапия в комплексном лечении заболеваний ЖКТ [51, 106, 172, 210, 213, 239].

Среди факторов, защищающих СО ЖКТ от воздействия на нее ульцерогенных агентов, ведущую роль занимает вяжущий эффект как синтетических препаратов, так и лекарственных растений. Вяжущий эффект последних реализуется за счет содержания в них дубильных веществ, обладающих также противовоспалительными, противомикробными и кровоостанавливающими свойствами. Дубильные вещества, благодаря наличию многочисленных фенольных соединений, необратимо связываются с белками биологической мембранны, в результате чего на поверхности СО образуется тонкая, но достаточно плотная пленка из прочных соединений – альбуминатов, которая препятствует действию раздражающих веществ на защитный барьер СО гастроудоденальной зоны. Данная пленка предотвращает развитие язвенного дефекта, приостанавливает процессы воспалительной реакции и ПОЛ клеточных мембран тканевых структур желудка и ДПК. Вяжущими свойствами обладают такие лекарственные растения, как дуб обыкновенный, крохахлебка лекарственная, черемуха обыкновенная, черника обыкновенная, зверобой продырявленный, лапчатка прямостоячая [2, 68].

Из лекарственных средств, усиливающих протективные свойства СО ЖКТ, также можно отметить лекарственные растения, содержащие полисахарины – корень алтея лекарственного, семена льна обыкновенного, подорожника большого, листья мать-и-мачехи и др. Полисахариды обладают обволакивающим действием и защищают эпителиоциты СО гастродуodenальной зоны от агрессивного действия HCL, пепсина, компонентов желчи и лекарственных препаратов. Для полисахаридов также характерны противовоспалительные свойства, а некоторым – послабляющее, ранозаживляющее, местное дезинтоксикационное влияние [12, 69, 206, 225].

В улучшении органного и тканевого кровообращения ведущее место занимают кумаринсодержащие лекарственные растения, обладающие антикоагулянтной активностью. Кумарины и их производные путем подавления синтеза тромбоксана А<sub>2</sub>, ингибирования активации и агрегации тромбоцитов восстанавливают кровоток, предупреждают тромбоз, ишемию и апоптоз, увеличивают регенераторные процессы в органах и тканях. Кроме того, кумарины могут ингибировать функции тромбоцитов через множество механизмов, включая торможение процессов СРО и ингибирование синтеза циклических нуклеотидных фосфодиэстераз. Следовательно, в восстановлении кровотока важную роль играют антикоагулянтная, антиоксидантная и антирадикальная активности кумаринов. Кумарины широко распространены в мире растений, но в наибольшем количестве содержатся в полыни эстрагонной, доннике лекарственном, багульнике болотном и листьях муррайи мельчатой [40, 41, 53, 125, 126, 147, 158, 174, 182, 201, 202].

В профилактике и лечении заболеваний ЖКТ огромное значение имеют лекарственные растения с противовоспалительным действием: подорожник большой, ромашка аптечная, девясил высокий, сушеница топяная, рябина обыкновенная, солодка голая, горец птичий, крапива двудомная и др. Механизм противовоспалительного эффекта данных растений обеспечивается благодаря многостороннему действию БАВ, входящих в их состав: флавоноиды, дубильные вещества, сапонины, каротиноиды, слизи, смолы, эфирные масла, витамины и др. Данные соединения оказывают мемраностабилизирующее действие в результате снижения интенсивности СРО биомакромоле-

кул, и тем самым уменьшают предпосылки для развития воспалительных реакций. Следовательно, происходит торможение рефлекторного сужения микрососудов, снижение сосудистой проницаемости, угнетение нарушения реологии крови, уменьшение экссудации, ингибиование ферментов, простагландинсинтазы и липоксигеназы. Таким образом, представители этой группы растений с противовоспалительной активностью считаются одним из ведущих видов сырья для профилактики и лечения ЯБ желудка и ДПК. Параллельно с противовоспалительным действием, данные растения обладают обволакивающим, вяжущим, спазмолитическим, иммуномодулирующим свойствами, а также регулируют секреторную функцию желудка, снижают пептическую активность желудочного сока, ускоряют заживление язвенных дефектов и т.д. [15, 37, 129, 139, 143, 149, 185, 212, 224].

В связи с тем, что *H. pylori* рассматривают в качестве важнейшего локального фактора в патогенезе ЯБ, необходимо отметить бактерицидную роль лекарственных растений. Установлено, что фенилпропаноиды плантамайозида листьев подорожника большого обладают антибактериальной активностью в отношении *H. pylori*. Корни аира ингибируют активность уреазы *H. pylori*. Выявлено, что кверцетин и ресвератрол винограда губительно действует на *H. pylori*. Арабиногалактан, выделенный из семян черной смородины, препятствует внедрению *H. pylori* в стенку желудка. Флавоноиды корня солодки, 18 $\beta$ -глицеретиническая кислота действуют бактерицидно против *H. pylori*. Рандомизированные, плацебо контролируемые исследования показали, что экстракт из корней солодки эффективен при эрадикации *H. pylori* [42, 154, 184, 205].

Необходимой составляющей при лечении ЯБ является применение лекарственных средств растительного происхождения, оказывающих спазмолитическое и обезболивающее действие. В составе таких растений содержатся преимущественно алкалоиды и эфирные масла. Одним из сильнодействующих спазмолитических растений является красавка обыкновенная. Спазмолитическое ее действие реализует алкалоиды, и основано оно на блокировании м-холинорецепторов при взаимодействии с ацетилхолином. Кроме того, красавка обыкновенная снижает секрецию желудочного сока вследствие ан-

тихолинергического действия, блокирует мускариновые рецепторы пептических желез, обладает также выраженным обезболивающим эффектом [52]. Плоды тмина и аниса оказывают такое же действие, но менее выраженное, чем у красавки обыкновенной. Спазмолитический эффект данных растений обусловлен эфирными маслами. Препараты данных растений не только стимулируют секреторную функцию и снимают болевые ощущения, но усиливают перистальтику кишечника и снижают в нем процессы гниения и брожения [106].

Наиболее эффективными в лечении ЯБ считаются лекарственные растения с репаративным действием, способствующие регенерации гастродуodenальной СО, обладающие также противовоспалительным и ранозаживляющим свойствами: облепиховое, шиповниковое, зверобойное масла; тысячелистник обыкновенный, календула лекарственная, алоэ, тимьян обыкновенный, ромашка аптечная, лапчатка прямостоячая и др. [204].

В патогенезе ЯБ существенную роль отводят стрессам и психоэмоциональным перегрузкам, которые сопровождаются повышением тонуса блуждающего нерва. Для снятия невротических реакций организма необходимо применение лекарственных растений, обладающих седативным действием – валериана лекарственная, пустырник сердечный, шлемник байкальский, сушеница топяная, синюха голубая и др. [113].

В остром периоде ЯБ рекомендуют использовать растения, регулирующие секрецию слизи, улучшающие желудочный кровоток, обладающие также вяжущим, обволакивающим, противовоспалительным, противомикробным, антиоксидантным и репаративным действиями. В межрецидивный период предпочтение отдается фитотерапии, направленной на повышение общей неспецифической реактивности организма, коррекцию иммунного статуса приемом лекарственных растений, содержащих витамины, макро- и микроэлементы (плоды шиповника, смородины черной, облепихи, череда, сушеница топяная) [3, 25, 188, 196, 215, 238].

В настоящее время в медицинской практике РФ используется свыше 18 тыс. лекарственных средств. Лекарственные средства на основе растений составляют около 40% всего ассортимента. Доля растительных препаратов,

применяемых для лечения заболеваний ЖКТ, еще более весома и составляет 70%. Однако на отечественном рынке доминируют фитопрепараты зарубежного производства: стилен (Корея), иберогаст (Германия), полифитол-1 (Украина), альтан (Украина), гастритол (Германия), норвела (Корея) и др. [112].

Таким образом, разработка лекарственных средств из местного растительного сырья, способных ослаблять влияние «агрессивных» факторов на СОЖ и усиливать репаративные процессы в ней, является актуальным.

#### 1.4. Химический состав и биологические свойства *Ferulopsis hystrix*

Феруловидка щетинистая (*Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov) – многолетнее растение семейства *Apiaceae*, высотой до 30 см, ранее относилось к роду *Phlojodicarpus* Turcz. ex Lebed. Данный вид также относили к роду *Peucedanum* L. – горичник в качестве вида *Peucedanum hystrix*, описанного А. Bunge. *F. hystrix* распространена на территории Сибири и Монголии. Растет на щебнистых склонах и осыпях в степном поясе и выше границы леса [85, 99].

Исследование химического состава *F. hystrix* показало присутствие различных групп БАВ, таких как кумарины, флавоноиды, фенолы, эфирные масла и жирные кислоты. В минорных количествах обнаруживаются стероиды ( $\beta$ -ситостерин) и углеводы [85, 99, 227]. Доминирующей группой БАВ являются кумарины; в надземной и подземной частях растения их содержание составляет от 3,9% до 4,6% соответственно. Кумариновый состав представлен гистрицином, либанорином, ороселоном, ороселолом, пеущенидином, бухтармином, ангелмарином, ангелицином, вагинидиолом, зосимином, 2'(S)-колумбианетин сульфатом, колумбианадином, либанотином, скополетином, умбеллифероном, эвгенином и эдультином [98, 117, 152].

В настоящее время физиологическая роль кумаринов до конца не установлена. Согласно литературным данным, кумарины (в том числе и фурано-кумарины) обладают антикоагулирующим, сосудорасширяющим, противовоспалительным, антиоксидантным, антирадикальным, спазмолитическим, анальгетическим, желчегонным и фотосенсибилизирующим действиями [31,

53, 146, 148, 150, 175, 178, 179, 189, 194, 217]. Из производных кумаринов противовоспалительную и антиоксидантную активность оказывают умбеллиферон, скополетин и колумбианетин [138, 153, 156, 164, 168, 192, 197]. Кроме того, известность кумаринов связана с их противоопухолевым действием. Доказано, что они могут тормозить рост, усиливать апоптоз опухолевых клеток и оказывать влияние на разные стадии митоза. В частности, противоопухолевой активностью обладают ангелмарин, ангелицин, вагинидиол, колумбианадин, колумбианетин, либанотин, скополетин, пеуценидин и эдультин [165, 189, 191, 200, 227]. Доказано бактериостатическое и антигрибковое действие кумаринов [155, 159, 228, 244]. Имеются литературные данные о противовирусной активности (в том числе, анти-ВИЧ) некоторых синтетических и природных кумаринов [228, 246].

По данным В.В. Тараксина с соавторами [99], в корневищах с корнями *F. hystrix* обнаружены флавоноиды (рутин, байкалин и кверцетин), количественное содержание которых не превышает 0,003 мкг/г. Содержание эфирного масла в подземной части *F. hystrix* составляет от 0,6 до 1,4% от массы воздушно-сухого сырья; его доминирующими компонентами являются терпинолен (17-32%) и α-пинен (8- 16%). Помимо них идентифицированы капиллен, борнилацетат, α-феландрен, n-цимол, лимонен, γ-элемен и др.

Жирнокислотный состав *F. hystrix* представлен насыщенными (миристиновой, пальмитиновой, стеариновой) и ненасыщенными (олеиновой, линолевой, линоленовой) кислотами. Общее содержание составляет от 4,2 до 5,8% от массы воздушно-сухого сырья. Необходимо отметить, что в составе жирных кислот доминируют полиненасыщенные жирные кислоты и достигают от 56 до 69% от цельного масла [231].

В народной медицине корни и корневища *F. hystrix* широко применяется как противоопухолевое, коронаорасширяющее, антикоагулирующее, желчегонное, спазмолитическое, бактериостатическое средство [11]. В монгольской медицине встречается в рецептах сборов, применяющихся при лечении рака легких, желудка и пищевода [227]. В монгольской и бурятской медицине *F. hystrix* является заменителем костуса прекрасного (*ru rta*), использующегося в тибетской медицине при заболеваниях пищеварительной,

дыхательной систем и как ранозаживляющее средство [10, 28, 100]. В тувинской народной медицине данное растение, известное как «чуксугбай», издавна получило широкое применение и в настоящее время продолжает занимать лидирующие позиции в качестве противовоспалительного, ранозаживляющего средства, а также при онкологических и инфекционных заболеваниях, в том числе при туберкулезе [92].

В эксперименте кумарины, выделенные из подземной и надземной частей *F. hystrix*, проявляют противоопухолевую активность в отношении клеток асцитного рака Эрлиха, лактоны – антибактериальную и антифунгальную [85]. Пеуценидин, выделенный из *F. hystrix*, обладает выраженной цитотоксичностью по отношению к раковым клеткам СЕМ-13, МТ-4 и U-937 [227].

Таким образом, поиск лекарственных средств растительного происхождения в качестве вспомогательной или дополнительной фармакотерапии заболеваний желудка является актуальным. В этой связи перспективным источником для создания нового эффективного гастропротективного средства является *F. hystrix*, широко используемая в народной и традиционной медицинах при заболеваниях ЖКТ. Доминирующей группой БАВ растения являются кумарины, для которых характерен широкий спектр биологической активности, что позволит воздействовать на различные звенья патогенеза ЯБ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Характеристика объектов исследования

Объектами исследования явились экстракт сухой из корневищ с корнями *Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov и выделенные из них индивидуальные соединения – пеуценидин, скиммин и арабиногалактан. Данные объекты получены в лаборатории химико-фармацевтических исследований Института общей и экспериментальной биологии СО РАН ведущим научным сотрудником, д.фарм.н. Д.Н. Оленниковым.

Экстракт сухой *F. hystrix* получали путем последовательной двукратной и однократной экстракции измельченных корневищ с корнями соответственно 40% и 30% этиловым спиртом. Объединенные спиртовые извлечения упаривали, очищали сепарированием и высушивали в вакуум-сушильном шкафу. Выход готового продукта составлял 23,1% от массы растительного материала. Согласно данным ВЭЖХ основными компонентами экстракта сухого *F. hystrix* являются кумарины, в том числе пеуценидин (3'-О-ацетокси-4'-О-сенекциоилокси-2',3'-дигидроорозелол) и скиммин (умбеллиферон-7-О-глюкозид), содержание которых составило  $16,7 \pm 0,33$  и  $1,3 \pm 0,03$  %, соответственно.

Экстракт *F. hystrix* (в дозах 50, 100, 200 и 300 мг/кг), индивидуальные соединения (скиммин в дозах 1 и 3 мг/кг, пеуценидин в дозах 16 и 48 мг/кг и арабиногалактан в дозах 10 и 30 мг/кг) вводили животным внутрижелудочно через зонд в форме водного раствора один раз в сутки. В качестве препарата сравнения использовали плантаглюцид (изготовитель ЗАО «ВИФИ-ТЕХ», Россия) в изоэффективной дозе 300 мг/кг.

### Экспериментальные животные и модельные системы

Экспериментальная работа выполнена на 645 белых крысах линии *Wistar* обоего пола массой 160-220 г, на 18 белых мышах обоего пола массой 20-30 г, на 90 мышах-самцах линии *F<sub>1</sub>* (*CBAxC57Bl/6*) массой 18-20 г.

Содержание животных соответствовало Правилам надлежащей лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ РФ № 199Н от 01.04.2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Животные находились в стандартных условиях содержания (температура воздуха в виварии 20-22<sup>0</sup> С, влажность – не более 50%, воздухообмен (вытяжка/приток) 8:10, световой режим (день/ночь) 1:1) в сертифицированном виварии ИОЭБ СО РАН при свободном доступе к пище и воде. Крысы содержались по 10 особей в пластиковых клетках на подстилке из обработанной мелкой древесной стружки.

Экспериментальную работу осуществляли в соответствии с «Правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных» (Страсбург, 1986 г.). Протокол исследования согласован с этическим комитетом ИОЭБ СО РАН (№ 4 от 26.01.2017).

Исследования *in vitro* по оценке мембраностабилизирующей активности проводили на суспензии эритроцитов, приготовленной из донорской крови, путем четырехкратного отмывания в физиологическом растворе и центрифугирования. Для оценки агрегационной активности тромбоцитов использовали богатую тромбоцитами плазму (БТП) белых крыс. Для получения БТП кровь забирали из бедренной вены с цитратом натрия 3,8 % в соотношении 9:1, центрифугировали в течение 8 мин при 1000 об/мин. БТП стандартизовали по числу тромбоцитов ( $200 \times 10^9 / \text{л}$ ).

#### Методы исследования фармакологической активности

Определение острой токсичности экстракта *F. hystriculus* проводили согласно Методическим рекомендациям [4]. DL<sub>50</sub> рассчитывали с использованием метода Спирмера-Кербера, класс токсичности определяли по классификации Сидорова К.К. (1973).

Противовоспалительную активность исследуемого фитосредства оценивали в условиях моделирования асептического воспаления согласно Методическим рекомендациям [119]. Альтеративную fazу воспалительной реакции у белых крыс воспроизводили путем подкожного введения 0,5 мл 9%

раствора уксусной кислоты в область спинки (натрий тиопентал, 42 мг/кг). Антиэксудативное действие фитоэкстракта исследовали на двух моделях: формалиновый и каррагинановый отеки. Каррагинановый отек воспроизводили субплантарным введением в заднюю лапку крысы 0,1 мл 1% водного раствора каррагинана, формалиновый отек – 0,1 мл 3% водного раствора формалина. Выраженность отека оценивали онкометрическим методом. Пrolиферативную активность оценивали по разности сухих гранулем у животных опытной и контрольной групп на 7 сутки наблюдения.

Влияние экстракта *F. hystrix* на агрегацию тромбоцитов определяли по методу [64]. В качестве индуктора агрегации использовали АДФ ( $0,5 \times 10^{-4}$  М). Испытуемый фитоэкстракт исследовали в конечных концентрациях 37,5; 75; 150; 300 и 600 мкг/мл. Время инкубации экстракта с БТП составляло 3 минуты. В контрольную пробу добавляли 15 мкл изотонического раствора.

Влияние экстракта *F. hystrix* на время кровотечения оценивали по скорости хвостового и паренхиматозного кровотечений. Для определения скорости кровотечения у животных производили ампутацию хвоста (2-3 мм). Поверхность раны от момента ампутации каждые 30 с промокали фильтровальной бумагой. Паренхиматозное кровотечение оценивали по наличию отпечатков селезенки и печени на фильтровальной бумаге, которые делали каждые 15 с [237].

Для оценки антитромботического действия испытуемого средства использовали модель тромбоза, индуцируемого аппликацией на поверхность сосудов брыжейки 20% раствора железа хлорида (III) [144]. Массу образовавшегося тромба определяли по разнице весовых показателей тромбированного и интактного сосудов брыжейки.

Аналгетическую активность экстракта *F. hystrix* оценивали методом «уксусных корчей». Специфическую болевую реакцию «корчи» вызывали внутрибрюшинным введением животным 0,75% уксусной кислоты в дозе 10мл/кг [33].

Влияние экстракта *F. hystrix* на моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ исследовали методом «меток» [33]. В качестве «метки» в пищеварительный тракт вводили 1 мл 10% взвеси активированного угля, приготовленной на 2% растворе картофельного крахмала.

Спазмолитическую активность исследуемого средства оценивали по методу J. Setnicar [33]. Для стимуляции перистальтики ЖКТ одновременно с «меткой» инъецировали внутрибрюшинно 0,1 % раствор бария хлорида.

Желчегонную активность экстракта *F. hystrix* оценивали по общепринятой методике [94]. Желчь собирали у наркотизированных животных (натрий тиопентал, 42 мг/кг) с помощью полиэтиленовой канюли, вставленной в общий желчный проток. О степени желчегонной активности экстракта судили по скорости секреции и общему количеству выделенной желчи, которую собирали каждый час в течение 4 часов, а также по содержанию в желчи основных ее ингредиентов: билирубина [94], желчных кислот и холестерина [66].

Действие экстракта *F. hystrix* на состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также на фагоцитоз макрофагов было изучено на животных, находящихся в состоянии иммунодепрессии, вызванной цитостатиком азатиоприном (ОАО «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А. Семашко, Россия), который вводили в дозе 50 мг/кг перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней [54]. Действие испытуемого средства на состояние клеточного звена иммунного ответа оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) согласно стандартной методике [108]. Оценку реакции ГЗТ проводили спустя 24 часа по разнице масс опытной и контрольной лап. Индекс реакции ГЗТ ( $I_p$ ) рассчитывали по формуле [108]. Состояние гуморального иммунитета определяли по количеству антителообразующих клеток (АОК) [145]. Функциональную активность перитонеальных макрофагов выявляли в реакции фагоцитоза в отношении частиц коллоидной туши спектрофотометрически при длине волны 620 нм [108].

Мембраностабилизирующую активность испытуемого средства изучали на моделях перекисного и осмотического гемолиза с 1% суспензией эритроцитов донорской крови [110]. Испытуемый фитоэкстракт исследовали в конечных концентрациях 0,002; 0,01; 0,09; 1,0; 9,8 и 98,4 мкг/мл. В качестве вещества сравнения использовали аскорбиновую кислоту (*Sigma Aldrich, USA*). Рассчитывали концентрацию исследуемого экстракта, необходимую для ингибирования гемолиза на 50 % ( $IC_{50}$ ).

Антирадикальную активность оценивали по способности экстракта *F. hystrix* нейтрализовать радикалы 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH) и 2,2'-Azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS<sup>+</sup>) [162]; по степени связывания супероксидного анион-радикала ( $O_2^-$ ) в неэнзиматической системе феназинметосульфат/НАДН [214]. Fe<sup>2+</sup>-хелатирующую активность экстракта сухого определяли с использованием о-фенантролинового метода [71]. В качестве веществ-сравнения использовали кверцетин, рутин, арбутин, аскорбиновую кислоту и тролокс (*Sigma Aldrich, USA*). Все эксперименты *in vitro* проводили в трехкратной повторности. Значения полученных результатов выражали через концентрацию, необходимую для связывания 50 % реактивных частиц в инкубационной среде ( $IC_{50}$ ).

#### Модели патологических состояний и методы исследования фармакотерапевтической эффективности исследуемых средств

Гастропротективное влияние экстракта *F. hystrix* оценивали на пяти моделях остального и двух моделях хронического повреждения желудка. Все острые и хронические поражения СОЖ воспроизводили у животных на фоне 24-часовой пищевой депривации.

Этаноловую гастропатию моделировали однократным внутрижелудочным введением абсолютного спирта в дозе 10 мл/кг, стероидную гастропатию – преднизолона в дозе 20 мг/кг в 80% этаноле, НПВП-гастропатию – индометацина в дозе 60 мг/кг [8]. Нейрогенную дистрофию СОЖ воспроизво-

дили путем 24-часовой фиксации животных в положении на спине [8]. Повреждения СОЖ по *Shay* моделировали 16-часовой перевязкой пилоруса [8].

Экспериментальный «рефлюкс-гастрит» вызывали внутрижелудочным введением животным медицинской желчи в объеме 10 мл/кг 1 раз в сутки в течение 28 дней[102].

Хроническую ацетатную язву моделировали по методу Окабэ в модификации С.И. Буданцева [33]. У животных под наркозом (натрий тиопентал, 42 мг/кг) производили лапаротомию по белой линии живота; в подсерозный слой передней стенки желудка вводили 0,05 мл 5% раствора уксусной кислоты. Рану ушивали послойно.

Гастропротективное действие испытуемого средства на всех моделях оценивали по наличию в СОЖ деструкций, для которых подсчитывали индекс Паулса по формуле [8].

Для оценки кислотообразующей и ферментопродуцирующей функций желудка определяли объем часовой продукции желудочного сока, общую кислотность, содержание пепсина с помощью унифицированных методов. Рассчитывали дебит-час соляной кислоты и дебит-час пепсина [43].

Для проведения патоморфологических исследований материал фиксировали в 10 % забуференном формалине ( $\text{pH}=7$ ), обезвоживали в спиртах и заливали в парафиновые блоки. Срезы, приготовленные на микротоме МК-25, окрашивали гематоксилином и эозином, толуидиновым синим, по Массону и ставили ШИК-реакцию [45].

Морфологические и морфометрические исследования проводили с помощью микроскопа «Axio LAB.A1» с цифровой камерой «Axio Cam ERc5s» и программным обеспечением для анализа изображений Axio Vision SE64 Rel.4.8.3 и ZEN 2012. Морфологическую классификацию повреждений стенки желудка на эрозии и язвы проводили по Л.И. Аруину (1998). На гистологических препаратах определяли толщину СОЖ (L) и глубину эрозий (l). На основании данных параметров вычисляли степень повреждения СОЖ (%) по формуле:  $l/L * 100\%$ .

Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови [43], состояние эндогенной АОС – по активности каталазы в сыворотке крови [48], супероксиддисмутазы (SOD) в эритроцитах [63] и по содержанию восстановленного глутатиона (GSH) в крови [221].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica for Windows 6.0. Для анализируемых признаков предварительно оценивали соответствие закону нормального распределения по критерию Шапиро-Уилка. Данные, не подчиняющиеся нормальному закону распределения вероятности, оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни; результаты представлены в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха ( $Q1; Q3$ ). Для сравнения частоты встречаемости повреждений в группах сравнения был применен критерий Фишера. Для оценки различий выборок, имеющих нормальное распределение, применяли параметрический  $t$ -критерий Стьюдента; данные представлены в виде средней арифметической ( $M$ ) и ошибки средней арифметической ( $m$ ). Различия считались достоверными при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА СУХОГО *FERULOPSIS HYSTRIX*

### 3.1. Исследование острой токсичности экстракта сухого *Ferulopsis hystrix*

Исследование проведено в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [4]. Острую токсичность экстракта сухого, полученного из корневищ с корнями *F. hystrix*, определяли на белых крысах линии *Wistar* обоего пола массой 160-180 г. Животным однократно внутрибрюшинно и внутрижелудочно вводили водный раствор экстракта *F. hystrix* в диапазоне доз 1000-8000 мг/кг. Под наблюдением животные находились в течение двух недель.

В результате проведенных исследований установлено, что при внутрибрюшинном введении исследуемого средства в диапазоне доз 1000-3000 мг/кг гибели животных не наблюдалось. В первые часы, после введения экстракта в указанном диапазоне доз, у животных отмечали гиподинамию и снижение аппетита, которые исчезали ко вторым суткам наблюдения. При введении экстракта в дозах 6000-8000 мг/кг все животные погибли в течение первых суток. У животных, получавших экстракт *F. hystrix* в диапазоне доз от 3000 мг/кг до 5000 мг/кг, также наблюдали выраженные признаки интоксикации в виде отказа от корма, снижения двигательной активности, взъерошенности шерстяного покрова, тахикардии и учащения дыхания.  $DL_{50}$  для экстракта *F. hystrix* при внутрибрюшинном введении составила  $4100,2 \pm 120,9$  мг/кг. При макроскопическом исследовании внутренних органов погибших животных выявляли полнокровие сосудов с явлениями стаза, мелкоточечные кровоизлияния под эпикардом, вздутие желудка, петель кишечника, полнокровие мезентериальных сосудов и печени. При микроскопическом исследовании внутренних органов отмечали их резкое полнокровие, более выраженное в легких и ЖКТ.

При внутрижелудочном введении белым крысам экстракта *F. hystrix* в максимально возможной дозе 8000 мг/кг гибели животных в течение 14 суток не наблюдали. В первые часы после введения животным исследуемого сред-

ства в дозах более 4000 мг/кг отмечали явления гиподинамии, отказ от корма, неаккуратный шерстный покров, которые исчезали ко вторым суткам наблюдения.

Таким образом, полученные данные позволяют отнести экстракт сухой из корневищ с корнями *F. hystrix* к VI классу токсичности по классификациям К.К. Сидорова (1973) – «относительно безвредные вещества».

### 3.2. Оценка противовоспалительной активности *Ferulopsis hystrix*

Исследования выполнены на белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 160-180 г. Противовоспалительную активность исследуемого фитосредства оценивали в условиях моделирования асептического воспаления согласно Методическим рекомендациям [119].

#### Исследование влияния *Ferulopsis hystrix* на альтеративную стадию воспалительного процесса

Альтеративную fazу воспалительной реакции у белых крыс воспроизвели путем подкожного введения 9% раствора уксусной кислоты. Лекарственные формы *F. hystrix* вводили животным опытных групп за 1 час до введения раствора уксусной кислоты и затем – ежедневно 1 раз в сутки в течение 21 дня. Животные I опытной группы получали отвар *F. hystrix* в объеме 10 мл/кг, приготовленный по ОФС 1.4.1.0018.15 Настои и отвары. Животным II-V опытных групп вводили водные растворы экстрактов сухих в дозе 200 мг/кг, полученных путем трехкратной экстракцией сырья соответственно водой очищенной, 30%, 40% и 70% этиловым спиртом. Животные VI опытной группы получали экстракт сухой *F. hystrix*, приготовленный путем последовательной двукратной и однократной экстракцией измельченных корневищ с корнями соответственно 40% и 30% этиловым спиртом. Антиальтеративное действие *F. hystrix* оценивали планиметрическим методом на 7, 14 и 21 сутки эксперимента.

Установлено, что использование *F. hystrix* значительно уменьшает степень альтерации тканей и усиливает регенераторные процессы в очаге воспаления (Рисунок 3.2.1). Так, на 7 сутки наблюдения у животных, получавших экстракты *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг, полученных с помощью различных растворителей, площадь некроза была меньше на 38-46% показателя контрольных животных. Наиболее выраженное снижение площади альтерации отмечали у животных VI опытной группы.

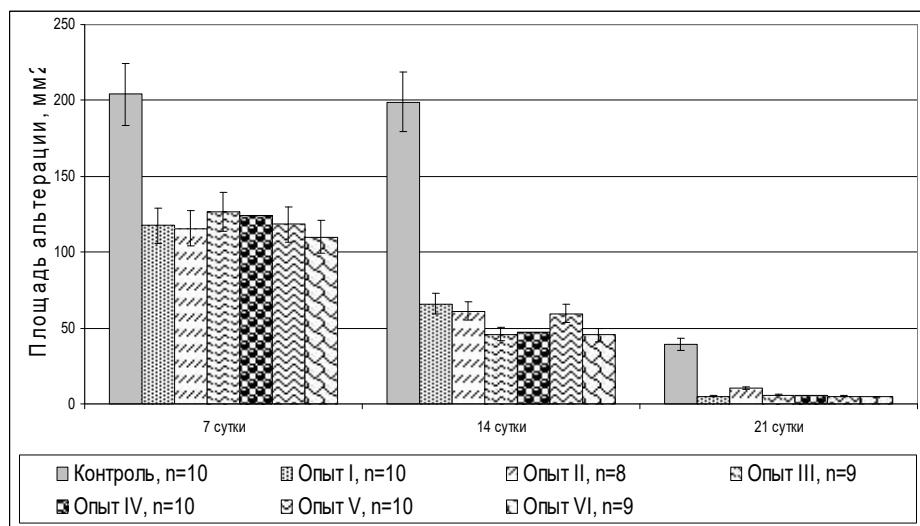


Рисунок 3.2.1. Влияние отвара и экстрактов сухих *F. hystrix* на степень альтерации у белых крыс.

На 14 сутки площадь альтерации у животных I, II и V опытных групп была ниже в среднем в 3,0 раза, у животных IV и VI опытных групп – в среднем в 4,0 раза относительно такового показателя животных контрольной группы. На 21 сутки эксперимента во II опытной группе площадь деструкции была ниже контроля в 3,8 раза, тогда как в других опытных группах данный показатель снижался в среднем в 7-8 раза (Рисунок 3.2.1). В VI опытной группе площадь повреждения была в 9,0 раз меньше, чем в контроле.

#### Исследование антиэксудативной активности *Ferulopsis hystrix* при каррагинановом отеке

Эксудативную фазу воспаления воспроизводили путем субплантарного введения в заднюю правую лапку животного 0,1 мл 1% водного раствора каррагинана. Исследуемые лекарственные формы *F. hystrix* вводили живот-

ным в течение 7 дней и последний раз – за 1 час до введения флогогенного агента. Животные I опытной группы получали отвар *F. hystrix* в объеме 10 мл/кг, приготовленный по ОФС 1.4.1.0018.15 Настои и отвары. Животным II–V опытных групп вводили водные растворы экстрактов сухих в дозе 200 мг/кг, полученных путем трехкратной экстракцией сырья соответственно водой очищенной, 30%, 40% и 70% этиловым спиртом. Животные VI опытной группы получали экстракт сухой *F. hystrix*, приготовленный путем последовательной двукратной и однократной экстракцией измельченных корневищ с корнями соответственно 40% и 30% этиловым спиртом. Животным контрольной группы вводили воду очищенную в эквивалентном объеме по аналогичной схеме. Через 3 и 24 часа после введения водного раствора каррагинана онкометрическим методом оценивали выраженность отека.

Как следует из данных, представленных на рисунке 3.2.2, применение экстрактов *F. hystrix*, приготовленных на воде, 30%, 40% и 70% спирте, снижает объем отека через 3 часа после введения каррагинана на 21-29% по сравнению с показателем контрольных животных.

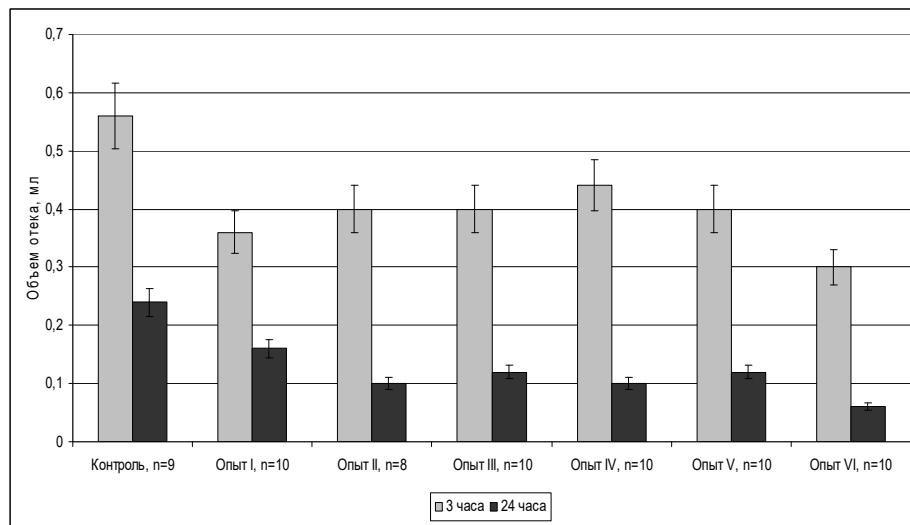


Рисунок 3.2.2. Влияние отвара и экстрактов сухих *F. hystrix* на степень экссузации при каррагинановом отеке у белых крыс.

Через 24 часа степень угнетения отека у животных данных опытных групп повышается на 50-58% относительно контроля. Введение животным отвара *F. hystrix* уменьшает выраженность отека через 3 и 24 часа на 36% и

33% соответственно по сравнению с контролем. Наиболее выраженное антиэксудативное действие отмечали у животных VI опытной группы: степень отека была ниже на 46% и 75% показателя контрольных животных соответственно срокам наблюдения.

### Исследование антиэксудативной активности экстракта сухого *Ferulopsis hystrix* на фоне формалинового отека

Острое асептическое воспаление воспроизводили путем субплантарного введения в заднюю правую лапку животного 0,1 мл 3% водного раствора формалина [119]. За 3 часа до введения данного раствора, а также через 5 и 18 часов после инициации воспаления животным I – IV опытных групп внутривенно вводили экстракт сухой *F. hystrix*, приготовленный путем последовательной двукратной и однократной экстракции измельченных корневищ с корнями соответственно 40% и 30% этиловым спиртом, в дозах 50, 100, 200 и 300 мг/кг в виде водной взвеси в объеме 10 мл/кг. Животные контрольной группы в равном объеме и одинаковом режиме получали воду очищенную. Об антиэксудативной активности исследуемого средства судили по степени угнетения отека. Результаты исследований представлены в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* на степень эксцессии при «формалиновом» отеке у белых крыс

| Группы животных                                    | Разность между объемами лапок, мл | Степень угнетения отека, % |
|--|-----------------------------------|----------------------------|
| Контрольная ( $H_2O$ ), n=10                       | 0,30±0,017                        | -                          |
| Опытная I ( <i>F. hystrix</i> , 50 мг/кг), n=10    | 0,21±0,032*                       | 34                         |
| Опытная II ( <i>F. hystrix</i> , 100 мг/кг), n=10  | 0,18±0,027*                       | 40                         |
| Опытная III ( <i>F. hystrix</i> , 200 мг/кг), n=10 | 0,17±0,029*                       | 43                         |
| Опытная IV ( <i>F. hystrix</i> , 300 мг/кг), n=10  | 0,17±0,023*                       | 43                         |

Примечание. Здесь и далее: \* – различия статистически значимы между контрольной и опытной группами при  $P < 0,05$ ; n – число животных в группе

Результаты исследования показали, что экстракт сухой *F. hystrix* в дозах 50 и 100 мг/кг статистически значимо угнетает отек лапки белых крыс на

34% и 40% соответственно по сравнению с контролем (Таблица 3.2.1). Наиболее выраженное антиэксудативное действие испытуемый экстракт проявляет в дозах 200 и 300 мг/кг: объем отека ниже на 43% показателя контрольных животных.

### Исследование влияния *Ferulopsis hystrix* на пролиферативную фазу воспаления

В третьей серии экспериментов на модели «ватной гранулемы» исследовали влияние *F. hystrix* на пролиферативную стадию воспалительного процесса [119]. Лекарственные формы *F. hystrix* вводили животным 1 раз в сутки в течение 7 дней. Животные I опытной группы получали отвар *F. hystrix* в объеме 10 мл/кг, приготовленный по ОФС 1.4.1.0018.15 Настои и отвары. Животным II-V опытных групп вводили водные растворы экстрактов сухих (200 мг/кг), полученных путем трехкратной экстракцией сырья соответственно водой очищенной, 30%, 40% и 70% этиловым. Животные VI опытной группы получали экстракт сухой *F. hystrix*, приготовленный путем последовательной двукратной и однократной экстракцией измельченных корневищ с корнями 40% и 30% этиловым спиртом соответственно. На 7 сутки у животных (натрий тиопентал, 42 мг/кг) извлекали гранулему. О пролиферативной активности *F. hystrix* судили по разности высушенных гранулем животных опытной и контрольной групп.

При моделировании пролиферативной стадии воспалительного процесса установлено, что стимулирующее влияние на процессы развития гранулемы проявляет экстракт сухой из корневищ с корнями *F. hystrix*, приготовленный на 70% этаноле. Так, на фоне введения данного экстракта масса соединительнотканной капсулы в очаге воспаления возрастает на 21% по сравнению с показателем животных контрольной группы (Рисунок 3.2.3). Масса гранулемы у животных I-IV и VI опытных групп не имела значимых различий с таковой у животных контрольной группы.

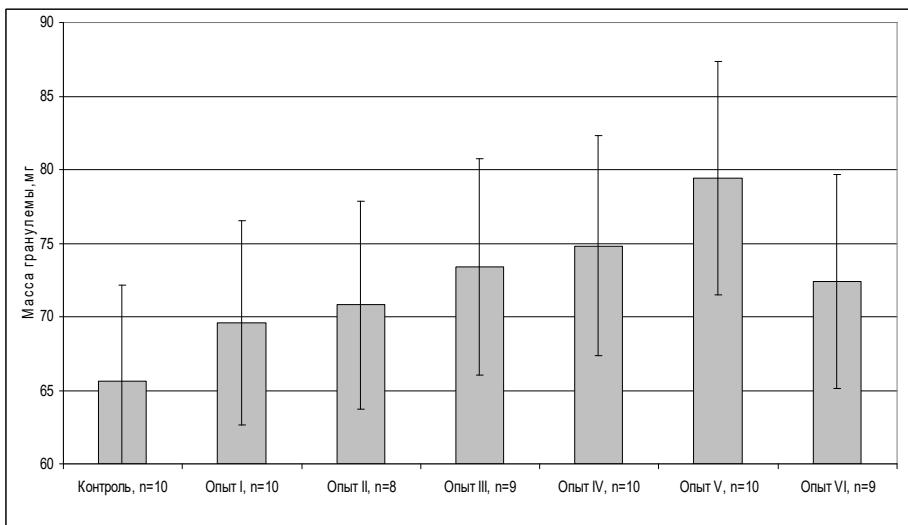


Рисунок 3.2.3. Влияние отвара и экстрактов сухих *F. hystrix* на процессы пролиферации у белых крыс.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что лекарственные формы, приготовленные из корневищ с корнями *F. hystrix*, обладают антиэксудативной активностью, снижая степень экссудации, индуцированной каррагинаном и формалином, а также оказывают антиальтеративное действие, ограничивая степень альтерации тканей флогогенным агентом. Наиболее выраженный антиэксудативный и антиальтеративный эффекты проявляет экстракт сухой *F. hystrix*, приготовленный последовательной двукратной экстракцией 40% этанолом и однократной экстракцией 30% этанолом. Пролиферативную активность проявляет экстракт сухой *F. hystrix*, приготовленный на 70% этаноле.

### 3.3. Исследование влияния экстракта сухого *Ferulopsis hystrix* на систему гемостаза

#### Влияние экстракта сухого *Ferulopsis hystrix* на агрегацию тромбоцитов

Влияние экстракта *F. hystrix* на агрегацию тромбоцитов белых крыс определяли *in vitro* по методу [64]. Испытуемый фитоэкстракт добавляли к богатой тромбоцитами плазме (БТП) в конечных концентрациях 37,5; 75;

150; 300 и 600 мкг/мл и инкубировали в течение 3 мин. Регистрировали время агрегации тромбоцитов.

Результаты, представленные в таблице 3.3.1, свидетельствуют, что добавление исследуемого средства в концентрациях 75-600 мкг/мл к БТП снижает агрегацию тромбоцитов, индуцируемую АДФ. Наиболее выраженное снижение агрегации тромбоцитов наблюдается при внесении в суспензию тромбоцитов экстракта в концентрации 150 мкг/мл.

Таблица 3.3.1. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* на агрегацию тромбоцитов

| Условия опыта                            | Концентрация экстракта сухого, мкг/мл | Время агрегации тромбоцитов (сек) | Степень угнетения агрегации, % |
|--|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Контроль (БТП + физиологический раствор) | -                                     | 48,0±4,65                         | -                              |
| Опыт<br>(БТП + <i>F. hystrix</i> )       | 600                                   | 62,3±4,26                         | 30%                            |
|  | 300                                   | 61,3±3,87                         | 29%                            |
|  | 150                                   | 65,0±4,60*                        | 36%                            |
|  | 75                                    | 52,0±5,23                         | 19%                            |
|  | 37,5                                  | 49,3±2,52                         | 4%                             |

#### Влияние экстракта сухого *Ferulopsis hystrix* и пеуценидина на длительность кровотечения у белых крыс

Исследования выполнены на белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 180-200 г. Влияние экстракта *F. hystrix* и пеуценидина на свертываемость крови определяли по времени хвостового и паренхиматозного кровотечений. Экстракт *F. hystrix* в дозах 100, 200 и 300 мг/кг, а также пеуценидин в дозах 16 и 48 мг/кг вводили животным опытных групп в течение 7 дней, последнее ведение осуществляли за 1 час до эксперимента.

Результаты исследований, представленные в таблице 3.3.2, показывают, что введение животным экстракта *F. hystrix* в дозе 100 мг/кг и пеуценидина в дозе 1,6 мг/кг удлиняет время кровотечения на 23% и 29% по сравнению с показателем контрольных животных. Двух- и трехкратное повышение дозы исследуемого экстракта увеличивает длительность кровотечения у жи-

вотных II и III опытных групп в среднем на 58%, введение пеуценидина в дозе 48 мг/кг – на 73% относительно контроля. Введение животным экстракта *F. hystrix* в дозах 200 и 300 мг/кг, а также пеуценидина в дозе 4,8 мг/кг также способствует удлинению паренхиматозного кровотечения в среднем на 21% по сравнению с показателем животных контрольной группы (Таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.2. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* и пеуценидина на длительность кровотечения у белых крыс

| Группы животных                                   | Время хвостового кровотечения, мин | Время паренхиматозного кровотечения, с |            |
|---|------------------------------------|--|------------|
|   |                                    | печень                                 | селезенка  |
| Контрольная ( $H_2O$ ), n=7                       | 13,6±0,80                          | 64,2±3,61                              | 46,4±1,04  |
| Опытная I ( <i>F. hystrix</i> , 100 мг/кг), n=7   | 16,7±0,82*                         | 60,8±1,91                              | 47,4±5,55  |
| Опытная II ( <i>F. hystrix</i> , 200 мг/кг), n=7  | 21,4 ±0,62*                        | 63,2±2,12                              | 55,9±2,48  |
| Опытная III ( <i>F. hystrix</i> , 300 мг/кг), n=7 | 21,6±1,20*                         | 66,8±3,28                              | 56,4±3,21* |
| Опытная IV (пеуценидин, 1,6 мг/кг), n=7           | 17,6±1,20*                         | 64,4±4,56                              | 46,0±4,35  |
| Опытная V (пеуценидин 4,8 мг/кг), n=7             | 23,5±1,27*                         | 75,6±10,23                             | 56,2±3,14* |

#### Влияние экстракта сухого *Ferulopsis hystrix* и пеуценидина на плазменный (коагуляционный) гемостаз

Исследования выполнены на белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 180-200 г. Экстракт *F. hystrix* в дозах 100 и 300 мг/кг, а также пеуценидин в дозах 16 и 48 мг/кг вводили животным опытных групп в течение 7 дней до проведения исследования. Для определения влияния исследуемых средств на процессы коагуляции в плазме крови определяли уровень фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время.

Установлено, что применение экстракта *F. hystrix* и пеуценидина не оказывает влияния на показатель АЧТВ и уровень фибриногена (Таблица 3.3.3). На фоне использования экстракта *F. hystrix* в дозах 100 и 300 мг/кг от-

мечается тенденция к увеличению протромбинового времени в среднем на 12% относительно показателя контрольных животных. Данный показатель у животных, получавших кумарин в исследуемых дозах, значимо не отличается от показателя контрольных животных.

Таблица 3.3.3. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* и пеуценидина на плазменный (коагуляционный) гемостаз

| Группы животных                                  | Протромбиновое время, с | АЧТВ, с   | Фибриноген, г/л |
|--|-------------------------|-----------|-----------------|
| Контрольная ( $H_2O$ ), n=7                      | 20,0±1,20               | 21,9±1,30 | 3,14±0,149      |
| Опытная I ( <i>F. hystrix</i> , 100 мг/кг), n=7  | 22,3±0,39               | 21,3±0,58 | 3,06±0,118      |
| Опытная II ( <i>F. hystrix</i> , 300 мг/кг), n=7 | 22,8±0,56               | 22,2±2,38 | 3,16±0,162      |
| Опытная III (пеуценидин, 1,6 мг/кг), n=7         | 19,7±0,38               | 20,2±1,13 | 3,24±0,122      |
| Опытная III (пеуценидин 4,8 мг/кг), n=7          | 21,0±0,42               | 20,9±0,82 | 2,96±0,178      |

#### Влияние экстракта сухого *Ferulopsis hystrix* на тромбообразование

Исследования выполнены на белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 180-200 г. Экстракт сухой из корневищ с корнями *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг вводили животным опытной группы в течение 7 дней до проведения исследований. Модель тромбоза воспроизводили аппликацией на сосуды брыжейки 20% раствора железа хлорида [144]. Результаты исследований представлены на рисунке 3.3.1.

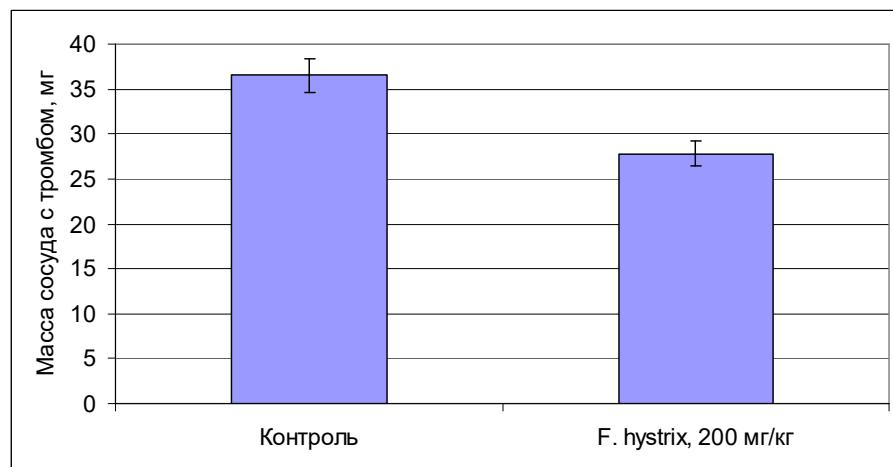


Рисунок 3.3.1. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* на тромбообразование в сосудах брыжейки.

Результаты исследования, свидетельствуют, что курсовое введение животным экстракта *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг, ограничивает развитие тромбов, индуцированных аппликацией на сосуды раствора железа хлорида. Так, у животных опытной группы масса тромба была на 24% меньше ( $p<0,05$ ), чем у животных контрольной группы.

Таким образом, экстракт сухой *F. hystrix* обладает антикоагулянтным действием, тем самым ограничивает развитие тромбов. Индивидуальное соединение - пеуценидин, выделенный из корневищ с корнями *F. hystrix*, вносят существенный вклад в проявление антикоагулянтного действия исследуемого экстракта.

### 3.4. Исследование анальгетической активности экстракта сухого *Ferulopsis hystrix*

Исследование проводили на белых мышах обоего пола с исходной массой 20-30 г. Животные были разделены на две группы: контрольная и опытная. Экстракт сухой из корневищ с корнями *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг в виде водной взвеси вводили животным опытной группы в течение 7 дней, последний раз – за 1 час до моделирования болевой реакции («укусных корчей») [33]. Аналгетический эффект оценивали по уменьшению количества «корчей» в процентах по отношению к контролю.

Результаты исследований, представленные в таблице 3.4.1, свидетельствуют, что у животных опытной группы количество «корчей» меньше на 27%, чем у животных контрольной группы. Таким образом, экстракт сухой *F. hystrix* обладает анальгезирующим действием.

Таблица 3.4.1. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* на специфическую болевую реакцию у белых мышей

| Группы животных                               | Количество корчей |     |
|---|-------------------|-----|
|   | абс.ед.           | %   |
| Контрольная ( $H_2O$ ), n=10                  | 52,2±3,78         | 100 |
| Опытная ( <i>F. hystrix</i> , 200 мг/кг), n=8 | 38,5±2,25*        | 73  |

### 3.5. Исследование влияния экстракта сухого *Ferulopsis hystrix* на моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта

Экспериментальное исследование проводили на белых крысах-самцах линии *Wistar* массой 180-200 г. Животные были разделены на четыре группы: контрольная и три опытных. Экстракт *F. hystrix* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг и плантаглюцид в дозе 300 мг/кг вводили животным соответственно I-IV опытных групп в течение 7 дней, последний раз – за 1 час до введения «метки» (активированного угля) [33]. Моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ оценивали по отношению длины кишечника, заполненной углем, к общей длине в процентах.

Данные, представленные в таблице 3.5.1, свидетельствуют, что экстракт *F. hystrix* в дозах 100 и 200 мг/кг достоверно стимулирует моторно-эвакуаторную активность ЖКТ у белых крыс и данный эффект сопоставим с таковым у препарата сравнения – плантаглюцида. Так, у животных II – IV опытных групп степень прохождения «метки» была на 42%, 39% и 36% выше таковой у животных контрольной группы. Введение животным исследуемого средства в дозе 50 мг/кг ускоряет продвижение содержимого кишечника лишь на 17% по сравнению к контролем.

Таблица 3.5.1. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* на моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта у белых крыс

| Группы животных                                    | Степень прохождения метки, % | Ускорение моторики, % |
|--|------------------------------|-----------------------|
| Контрольная ( $H_2O$ ), n=12                       | 41,3±5,18                    | -                     |
| Опытная I ( <i>F. hystrix</i> , 50 мг/кг), n=10    | 48,4±2,38                    | 17                    |
| Опытная II ( <i>F. hystrix</i> , 100 мг/кг), n=12  | 58,7±2,56*                   | 42                    |
| Опытная III ( <i>F. hystrix</i> , 200 мг/кг), n=12 | 57,4±5,11*                   | 39                    |
| Опытная IV (плантаглюцид, 300 мг/кг), n=10         | 56,1±6,49*                   | 36                    |

Таким образом, экстракт *F. hystrix* в дозах 100 и 200 мг/кг оказывает влияние на моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ.

### 3.6. Исследование спазмолитической активности экстракта сухого *Ferulopsis hystrix*

Исследования проведены на белых крысах-самцах линии *Wistar* массой 180-200 г. Спазмолитическую активность исследуемого средства оценивали по методу [33]. За 1 час до стимуляции перистальтики гастродуodenальной зоны животным опытной группы внутрижелудочно вводили водный раствор экстракта *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг. Животные контрольной группы получали в эквивалентном объеме воду очищенную.

Данные, представленные в таблице 3.6.1, свидетельствуют, что введение животным экстракта *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг проявляет спазмолитический эффект, ослабляя спазмы кишечника, индуцированные 0,1% раствором бария хлорида. Длина «пробега» активированного угля у крыс, получавших фитопрепарат, увеличивается на 34% по сравнению с показателем у контрольных животных.

Таблица 3.6.1. Исследование спазмолитической активности экстракта сухого *F. hystrix* на белых крысах

| Группы животных                                   | Показатели          |                                       |                              |
|---|---------------------|---------------------------------------|------------------------------|
|   | Длина кишечника, см | Длина заполненной части кишечника, см | Степень прохождения метки, % |
| Интактная ( $H_2O$ ), n=6                         | 113,2±4,59          | 61,5±7,09                             | 54,1±5,17                    |
| Контрольная ( $BaCl_2+H_2O$ ), n=6                | 116,2±1,18          | 40,3±3,86                             | 34,8±3,55                    |
| Опытная ( $BaCl_2 + F. hystrix$ , 200 мг/кг), n=6 | 115,2±2,27          | 54,1±2,63*                            | 47,2±2,78*                   |

Таким образом, экстракт *F. hystrix* проявляет спазмолитическую активность, ослабляя спазмы кишечника, индуцированные бария хлоридом.

### 3.7. Исследование желчегонной активности экстракта сухого *Ferulopsis hystrix*

Исследования выполнены на белых крысах линии *Wistar* обоего пола массой 180-200 г. Желчь у наркотизированных животных (натрий тиопентал,

42 мг/кг) получали по общепринятой методике [94]. Водный раствор экстракта *F. hystrix* в дозах 100, 200 и 300 мг/кг вводили наркотизированным животным I-III опытных групп однократно в двенадцатiperстную кишку. Животным контрольной группы вводили воду очищенную в эквиобъемном количестве. О степени желчегонной активности экстракта судили по скорости секреции и общему количеству выделенной желчи, которую собирали каждый час в течение 4 часов, а также по содержанию в желчи основных ее ингредиентов: билирубина [94], желчных кислот и холестерина [66].

Результаты исследований показали, что введение животным в двенадцатiperстную кишку экстракта *F. hystrix* в дозах 100 и 300 мг/кг увеличивает скорость секреции желчи по сравнению с показателем контрольных животных: через 2 часа – на 19% и 12%, через 3 часа – на 20% и 18% и через 4 часа – на 14% и 21% соответственно (Таблица 3.7.1).

Таблица 3.7.1. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* на скорость секреции желчи у белых крыс

| Группы животных                                  | Скорость секреции желчи, мг/мин. на 100 г |          |          |          |
|--|---|----------|----------|----------|
|  | 1 час                                     | 2 час    | 3 час    | 4 час    |
| Контрольная ( $H_2O$ ), n=8                      | 4,6±0,3                                   | 4,3±0,1  | 4,0±0,1  | 3,7±0,2  |
| Опытная I ( <i>F. hystrix</i> , 100 мг/кг), n=8  | 4,8±0,3                                   | 5,1±0,2* | 4,8±0,2* | 4,2±0,3  |
| Опытная II ( <i>F. hystrix</i> , 200 мг/кг), n=8 | 4,0±0,1                                   | 5,5±0,2* | 4,9±0,1* | 4,3±0,1* |
| Опытная III ( <i>F. hystrix</i> , 300 мг/кг, n=8 | 4,2±0,1                                   | 4,8±0,2  | 4,7±0,3  | 4,5±0,4  |

Применение испытуемого экстракта в дозе 200 мг/кг оказывает более выраженное ускорение секреции желчи, которая возрастает на 27%, 23% и 16% соответственно на 2-4 часа опыта по сравнению с контролем. Общее количество желчи, собранное за 3 часа, в I и III опытных группах в среднем на 18% больше, чем в контрольной группе, во II опытной группе – на 23%.

Данные, представленные в таблице 3.7.2, показывают, что экстракт *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг способствует стимуляции синтеза и выделения холатов с желчью на 28%, а также экскреции холестерина на 26% по сравнению с таковыми показателями контрольных животных. Испытуемый экстракт

оказывает умеренное влияние на секрецию билирубина с желчью, суммарное содержание которого выше на 16%, чем в контроле.

Таблица 3.7.2. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* на общее количество и биохимический состав желчи у белых крыс

| Группы животных                              | Общее кол-во желчи за 2-4 часа опыта мг/100 г | Желчные кислоты, мг% | Билирубин, мг% | Холестерин, мг% |
|--|---|----------------------|----------------|-----------------|
| Контрольная ( $H_2O$ )                       | 720±22,8                                      | 638,8                | 19,0           | 50,2            |
| Опытная I ( <i>F. hystrix</i> , 100 мг/кг)   | 846±36,7*                                     | 684,0                | 20,0           | 50,7            |
| Опытная II ( <i>F. hystrix</i> , 200 мг/кг)  | 882±27,8*                                     | 815,1                | 22,0           | 66,0            |
| Опытная III ( <i>F. hystrix</i> , 300 мг/кг) | 840±36,9*                                     | 661,2                | 22,0           | 58,4            |

Таким образом, экстракт *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг проявляет желчегонную активность, увеличивая скорость секреции желчи, стимулируя синтез и выделение холатов с желчью, а также экскрецию холестерина и билирубина.

### 3.8. Исследование иммуномодулирующей активности экстракта сухого *Ferulopsis hystrix*

Эксперименты проведены на мышах-самцах линии F<sub>1</sub> (СВАхС57Bl/6) массой 18-20 г. Действие исследуемого средства на показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также на фагоцитоз макрофагов было изучено на животных, находящихся в состоянии иммунодепрессии, вызванной цитостатиком азатиоприном [54]. Экстракт *F. hystrix* вводили опытной группе мышей на фоне азатиоприна в дозе 200 мг/кг перорально 1 раз в сутки в течение 14 дней. Интактная и контрольная группы животных получали воду очищенную по аналогичной схеме. Исследования проводили на 20 день эксперимента. Действие испытуемого средства на состояние клеточного звена иммунного ответа оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) [108]. Состояние гуморального иммунитета определяли по количеству антителообразующих клеток (АОК) [145]. Функциональную ак-

тивность перитонеальных макрофагов выявляли в реакции фагоцитоза в отношении частиц коллоидной туши [108].

При исследовании влияния экстракта *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг на процессы антителообразования установлено, что данное средство восстанавливает показатели гуморального иммунного ответа в условиях азатиоприновой иммуносупрессии. Введение азатиоприна приводило к снижению как абсолютного числа АОК, так и числа АОК на  $10^6$  спленоцитов на 37% и 40%, соответственно, по сравнению с теми же показателями в интактной группе. При введении исследуемого средства на фоне иммуносупрессии наблюдали достоверное увеличение количества АОК как в абсолютных значениях, так и при расчете на  $10^6$  спленоцитов; при этом первый показатель превышал уровень азатиоприновой супрессии в 1,4 раза, а второй – в 1,7 раза (Таблица 3.8.1).

Таблица 3.8.1. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* на показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета и фагоцитарный индекс при азатиоприновой иммуносупрессии

| Группы животных  | Абсолютное число АОК на селезенку | Число АОК на $10^6$ спленоцитов | ИР ГЗТ, %  | Фагоцитарный индекс, у.е. опт.пл. |
|--|-----------------------------------|---------------------------------|------------|-----------------------------------|
| Интактная, n=10  | 46199±2203                        | 272±22                          | 37,4±2,56  | 0,680±0,043                       |
| Контрольная (азатиоприн), n=10                             | 29328±2368                        | 163±10                          | 23,3±1,84  | 0,332±0,026                       |
| Опытная (азатиоприн + <i>F. hystrix</i> , 200 мг/кг), n=10 | 41535±2770*                       | 280±14*                         | 36,4±2,85* | 0,626±0,039*                      |

При исследовании влияния экстракта *F. hystrix* на клеточно-опосредованную реакцию ГЗТ установлено, что испытуемое средство восстанавливает индекс данной реакции (ИР ГЗТ) в условиях азатиоприновой иммуносупрессии. Введение азатиоприна приводило к снижению ИР ГЗТ на 38% по сравнению с тем же показателем в интактной группе. При введении испытуемого средства на фоне иммунодепрессии наблюдали увеличение ИР ГЗТ в 1,6 раза по сравнению с контролем (Таблица 3.8.1).

При исследовании влияния экстракта *F. hystrix* на фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов на фоне азатиоприна установлено, что данное средство восстанавливает фагоцитарный индекс. Введение азатиоприна приводило к снижению фагоцитарного индекса на 51% по сравнению с тем же показателем в интактной группе. При введении исследуемого средства животным с иммунодефицитом наблюдали увеличение фагоцитарного индекса в 1,9 раза по сравнению с данными в контрольной группе.

Таким образом, исследование иммуномодулирующих свойств экстракта *F. hystrix* выявило его способность ослаблять супрессивное действие азатиоприна на клеточно-опосредованную иммунную реакцию, антителогенез и фагоцитоз макрофагов.

### 3.9. Оценка мембраностабилизирующей активности экстракта сухого *Ferulopsis hystrix* в модельных системах *in vitro*

Мембраностабилизирующую активность испытуемого средства оценивали в моделях перекисного и осмотического гемолиза с 1% суспензией эритроцитов донорской крови (Er/m). Испытуемый фитоэкстракт исследовали в конечных концентрациях 0,002; 0,01; 0,09; 1,0; 9,8 и 98,4 мкг/мл. В качестве вещества сравнения использовали аскорбиновую кислоту.

Результаты исследований, представленные в таблице 3.9.1, свидетельствуют, что внесение испытуемого фитосредства в инкубационную среду ингибирует ПОЛ, оказывая, вероятно, прямое нейтрализующее действие на радикалы гидроксила, способствуя стабилизации структурных и функциональных свойств липидного бислоя клеточных мембран эритроцитов. При этом концентрация *F. hystrix*, снижающая интенсивность перекисного гемолиза на 50% ( $IC_{50}$ ), составила 0,016 мкг/мл.

Кроме того, экстракт сухой *F. hystrix*, в условиях *in vitro*, повышают устойчивость эритроцитов к осмотическому гемолизу. Данное действие обусловлено, вероятно, корригированием осмотического давления в инкубаци-

онной среде и последующим снижением интенсивности гемолиза ( $IC_{50} = 0,0029$  мкг/мл).

Таблица 3.9.1. Мембраностабилизирующая активность экстракта сухого *F. hystrix* в модельных системах *in vitro*

| Условия опыта                    | Концентрация экс-<br>тракта сухого,<br>мкг/мл | Перекисный<br>гемолиз, % | Оsmотический<br>гемолиз, % |
|----------------------------------|---|--------------------------|----------------------------|
| Er/m + <i>F. hystrix</i>         | 98,4  | 19,53 ± 2,01             | 0,80 ± 0,10                |
|                                  | 9,8   | 26,23 ± 1,83             | 1,90 ± 0,15                |
|                                  | 1,0   | 28,69 ± 2,52             | 3,83 ± 0,12                |
|                                  | 0,09  | 30,50 ± 1,70             | 18,68 ± 1,22               |
|                                  | 0,01  | 51,19 ± 1,92             | 26,85 ± 2,71               |
|                                  | 0,002   | 69,80 ± 2,73             | 52,28 ± 2,55               |
|                                  | $IC_{50}$ , мкг/мл                            | 0,016 ± 0,001            | 0,0029 ± 0,0002            |
| Er/m + аскорби-<br>новая кислота | 0,5   | 27,89 ± 1,12             | 10,57 ± 0,43               |
|                                  | 0,1   | 34,85 ± 1,20             | 14,38 ± 0,35               |
|                                  | 0,01  | 48,86 ± 2,31             | 24,80 ± 1,10               |
|                                  | 0,001   | 56,56 ± 2,17             | 50,60 ± 2,02               |
|                                  | 0,0002  | 67,70 ± 2,42             | 55,49 ± 2,18               |
|                                  | $IC_{50}$ , мкг/мл                            | 0,009 ± 0,0003           | 0,002 ± 0,0001             |

Таким образом, экстракт *F. hystrix* обладает выраженной мембраностабилизирующей активностью при осмотическом и перекисном гемолизе.

### 3.10. Оценка антирадикальной активности экстракта сухого *Ferulopsis hystrix* в модельных системах *in vitro*

Антирадикальную активность оценивали по способности экстракта *F. hystrix* нейтрализовать радикалы DPPH и ABTS<sup>•+</sup> [162]; по степени связывания супероксидного анион-радикала ( $O_2^{\cdot -}$ ) в неэнзиматической системе феназинметосульфат/НАДН [214]. Fe<sup>2+</sup>-хелатирующую активность экстракта сухого определяли с использованием о-фенантролинового метода [71]. В качестве веществ-сравнения использовали кверцетин, рутин, арбутин, аскорбиновую кислоту и тролокс (*Sigma Aldrich, USA*).

Как следует из данных, приведенных в таблице 3.10.1, экстракт *F. hystrix* проявляет антирадикальную активность в отношении стабильного хромоген-радикала DPPH ( $IC_{50} = 290$  мкг/мл), а также катион-радикала ABTS

( $IC_{50} = 112,4$  мкг/мл). В экспериментах по определению способности исследуемого фитосредства связывать АФК ( $O_2^{\cdot-}$ ) и ионы металлов переменной валентности ( $Fe^{2+}$ ) установлено наличие активности *F. hystrix* в отношении указанных частиц. В эксперименте показано, что исследуемый экстракт обладает  $Fe^{2+}$ -хелатирующей активностью ( $IC_{50} = 2,01$  мг/мл) превышающей таковую – кверцетина, рутина и арбутина. В отношении связывания  $O_2^{\cdot-}$ -радикала отмечается выраженное антиоксидантное действие исследуемого фитосредства ( $IC_{50} = 32,7$  мкг/мл), превосходящее таковое аскорбиновой кислоты и арбутина, но сопоставимое с кверцетином ( $IC_{50} = 35,4$  мкг/мл).

Таблица 3.10.1. Антирадикальная активность экстракта сухого *F. hystrix* в модельных системах *in vitro*,  $IC_{50}$

| Объект               | Реакционно-активные молекулы  |                          |                    |                              |
|----------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------|------------------------------|
|                      | DPPH <sup>·</sup> ,<br>мкг/мл | $O_2^{\cdot-}$<br>мкг/мл | $Fe^{2+}$<br>мг/мл | ABTS <sup>·+</sup><br>мкг/мл |
| <i>F. hystrix</i>    | $290 \pm 1,40$                | $32,7 \pm 2,11$          | $2,01 \pm 0,21$    | $102,4 \pm 3,11$             |
| Кверцетин            | $9,5 \pm 0,21$                | $35,4 \pm 2,32$          | $> 5000$           | -                            |
| Рутин                | $17,3 \pm 0,25$               | $1,9 \pm 0,10$           | $> 5000$           | -                            |
| Арбутин              | $373,3 \pm 13,05$             | $> 600$                  | $> 5000$           | -                            |
| Аскорбиновая кислота | $4,8 \pm 0,15$                | $101,0 \pm 3,21$         | $0,12 \pm 0,01$    | -                            |
| Тролокс              | -                             | -                        | -                  | $43,1 \pm 1,14$              |

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что экстракт *F. hystrix* проявляет радикал-связывающую активность в отношении реакционно-активных молекул.

## ГЛАВА 4. ФАРМАКОТЕРАПЕТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА СУХОГО *FERULOPSIS HYSTRIX* ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ЖЕЛУДКА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

### 4.1. Гастропротективное действие *Ferulopsis hystrix* при этаноловом повреждении желудка у белых крыс

Эксперименты проведены на крысах-самках линии *Wistar* с исходной массой 180-200 г. Животные были разделены на семь групп: контрольная и шесть опытных. Животные I опытной группы получали отвар *F. hystrix* в объеме 10 мл/кг, приготовленный по ОФС 1.4.1.0018.15 Настои и отвары; животные II-V опытных групп – экстракты сухие в дозе 200 мг/кг, полученные путем трехкратной экстракцией корней и корневищ *F. hystrix* водой очищенной, 30%, 40% и 70% этиловым спиртом соответственно. Животные VI опытной группы получали экстракт, приготовленный последовательной двукратной и однократной экстракцией измельченных корневищ с корнями 40% и 30% этиловым спиртом соответственно. Исследуемые лекарственные формы *F. hystrix* вводили животным внутрижелудочно в течение 7 дней, последнее введение осуществляли за 1 час до введения ульцерогенного агента. Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество воды очищенной по аналогичной схеме. Повреждение СОЖ воспроизводили путем однократного внутрижелудочного введения животным абсолютного спирта в дозе 10 мл/кг [8]. Через 1 час после введения этанола для оценки состояния СОЖ желудок разрезали по большой кривизне и определяли число деструкций, которые дифференцировали на мелкие эрозии (<2 мм), крупные эрозии (2≤5 мм) и полосовидные эрозии (>5 мм); для каждого вида повреждений подсчитывали индекс Паулса [8]. Для проведения микроскопических исследований изготавливали гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином.

Результаты исследований показали, что у всех животных контрольной группы в СОЖ выявляются мелкие эрозии, у 8 животных – крупные эрозии и

у 6 из 10 животных – полосовидные эрозии; индекс Паулса для них составил 4,0; 2,4 и 1,1 соответственно (Таблица 4.1.1).

Таблица 4.1.1. Влияние отвара и экстрактов *F. hystrix* на выраженность повреждений в слизистой оболочке желудка у белых крыс при этаноловой гастропатии

| Показатели                               | Группы животных             |                            |                            |                            |                              |                            |                              |
|--|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|
|  | Контроль<br>n=10            | Опыт I<br>n=10             | Опыт II<br>n=8             | Опыт III<br>n=10           | Опыт IV<br>n=10              | Опыт V<br>n=10             | Опыт VI<br>n=10              |
| Общее количество повреждений, Мe (Q1;Q3) | 9 (7;11)<br><i>p</i> ≤ 0,05 | 5 (2;8)<br><i>p</i> ≤ 0,05 | 6 (2;8)<br><i>p</i> ≤ 0,05 | 3 (2;3)<br><i>p</i> ≤ 0,05 | 4,5 (2;8)<br><i>p</i> ≤ 0,05 | 5 (2;7)<br><i>p</i> ≤ 0,05 | 2,5 (0;4)<br><i>p</i> ≤ 0,05 |
| Мелкие эрозии                            |                             |                            |                            |                            |                              |                            |                              |
| Частота встречаемости, %                 | 100                         | 60                         | 100                        | 80                         | 80                           | 100                        | 70                           |
| Количество деструкций, Мe (Q1;Q3)        | 4 (3;5)                     | 3,5 (2;4)                  | 3,5 (2;4)                  | 2 (1;3)<br><i>p</i> ≤ 0,05 | 2 (2;4)<br><i>p</i> ≤ 0,05   | 3 (3;4)                    | 2* (0;3)                     |
| Индекс Паулса                            | 4,0                         | 1,9                        | 3,3                        | 1,4                        | 2,1                          | 3,4                        | 1,6                          |
| Крупные эрозии                           |                             |                            |                            |                            |                              |                            |                              |
| Частота встречаемости, %                 | 80                          | 70                         | 75                         | 60                         | 80                           | 80                         | 50                           |
| Количество деструкций, Мe (Q1;Q3)        | 3 (2;4)                     | 2,5 (0;4)                  | 2 (0;3)                    | 1 (0;1)<br><i>p</i> ≤ 0,05 | 2 (1;3)                      | 2 (1;2)                    | 0,5 (0;1)<br><i>p</i> ≤ 0,05 |
| Индекс Паулса                            | 2,4                         | 1,5                        | 1,3                        | 0,6                        | 1,6                          | 1,4                        | 0,4                          |
| Полосовидные эрозии                      |                             |                            |                            |                            |                              |                            |                              |
| Частота встречаемости, %                 | 60                          | 30                         | 25                         | 0<br><i>p</i> ≤ 0,01       | 0<br><i>p</i> ≤ 0,01         | 0<br><i>p</i> ≤ 0,01       | 0<br><i>p</i> ≤ 0,01         |
| Количество деструкций, Мe (Q1;Q3)        | 1 (0;3)                     | 0 (0;1)                    | 0 (0;2)<br><i>p</i> ≤ 0,05 | 0                          | 0                            | 0                          | 0                            |
| Индекс Паулса                            | 0,84                        | 0,12                       | 0,125                      | 0                          | 0                            | 0                          | 0                            |

При патоморфологическом исследовании в СОЖ контрольных животных отмечали кровоизлияния, эрозии в виде узких щелевидных дефектов, образующихся в результате десквамации некротизированных клеток покровного и железистого эпителия. У 5 животных из 10 наблюдали глубокие повреждения, распространявшиеся до мышечной пластинки СОЖ и характеризующиеся как язвы. На дне и краях язв выявляли некротические массы с явлениями десквамации. В пограничной зоне отмечали массивную лейкоцитарную инфильтрацию; клеточные элементы желез были в состоянии выражен-

ной дистрофии вплоть до очагового некроза (Рисунок 4.1.1А). В сосудах микроциркуляторного русла ядра эндотелиоцитов были набухшие, стенки пропитаны плазмой, с явлениями плазморрагии и диапедезных кровоизлияний, встречающихся ограниченно вдоль сосудов или на значительном протяжении в виде гомогенно-розовых масс, с примесью эритроцитов и лейкоцитов. В просветах сосудов наблюдали сладж-феномен, эритро- и лейкостазы.

Использование отвара и экстрактов *F. hystrix*, приготовленных с помощью различных растворителей, оказывало гастропротективное влияние, повышая резистентность СОЖ к действию этанола. Так, у животных, получавших отвар и экстракты, приготовленные на воде и на 70% спирте, общее количество повреждений в СОЖ было в среднем на 44% меньше, чем у животных контрольной группы. Мелкие эрозии выявляли у 100% животных данных опытных групп; их количество и индекс Паулса для них значимо не отличались от показателей животных контрольной группы. Крупные эрозии наблюдались у 7-8 животных из 10 в данных опытных группах; индекс Паулса для них в I, II и V опытных групп был ниже такового показателя в контроле на 38%, 46% и 42% соответственно. Полосовидные эрозии выявляли у 2 из 8 животных, получавших водный экстракт, и у 2 из 10 животных, получавших отвар. При этом индекс Паулса для полосовидных эрозий у животных данных опытных групп был в 7,0 и 6,5 раза ниже такового показателя контрольных животных. При микроскопическом исследовании в стенке желудка у большинства животных I, II и V опытных групп отмечали кровоизлияния, эрозии, проникающие не более чем на 2/3 в собственную пластинку СОЖ (Рисунок 4.1.1Б). Язвы, представленные глубоким некрозом СОЖ и ограниченные выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, встречали только у двух животных в I и II опытных группах. Участки плазморрагий и диапедезных кровоизлияний были менее выражены, чем в контроле.

У животных III и IV опытных групп, получавших экстракты, приготовленные на 30% и 40% этаноле соответственно, общее количество деструкций в СОЖ было на 67% и 45% ниже такового показателя в контроле (Таблица

4.1.1). Мелкие эрозии отмечались у 8 животных III и IV опытных групп, крупные эрозии – соответственно у 6 и 8 животных из 10. Полосовидные эрозии у животных данных опытных групп не выявляли. Индекс Паулса для мелких и крупных эрозий был значительно ниже в III опытной группе и составил 1,4 и 0,6 соответственно, против 2,1 и 1,6 в IV опытной группе, что в 2,9 и 4,0 раза ниже показателей контрольных животных.

При гистологическом исследовании СОЖ животных III и IV опытных групп в большинстве случаев отмечали неглубокие эрозии, затрагивающие только поверхностно-ямочный эпителий. Единичные эрозии проникали на  $\frac{1}{2}$  собственной пластинки СОЖ (Рисунок 4.1.1 В). Лейкоцитарная инфильтрация вокруг эрозий была умеренно выражена. Наблюдали дилатацию сосудов микроциркуляторного русла с эритро- и лейкостазами, небольшие участки плазморрагий и диапедезных кровоизлияний.

Наиболее выраженное гастропротективное влияние проявлял экстракт *F. hystrix*, приготовленный на комбинации 30% и 40% этанола. Количество всех деструкций на одно животное в данной опытной группе составило 2,5 (Таблица 4.1.1), что в 3,6 раза ниже показателя в контрольной группе. У животных данной опытной группы отсутствовали полосовидные эрозии. Мелкие и крупные эрозии отмечали соответственно у 7 и 5 животных из 10; индекс Паулса для них был в 3,6 и 6,0 раза ниже таковых у животных контрольной группы. Патогистологические исследования стенки желудка животных VI опытной группы показали, что деструктивным изменениям подвержен только поверхностно-ямочный эпителий, в результате десквамации которого отмечали мелкие эрозии со слабо выраженной лейкоцитарной инфильтрацией (Рисунок 4.1.1 Г). Сосуды микроциркуляторного русла были умеренно расширены и полнокровны, в основном с явлениями эритростаза и эритродиапедеза; сладж-феномен и плазморрагии не обнаруживали.

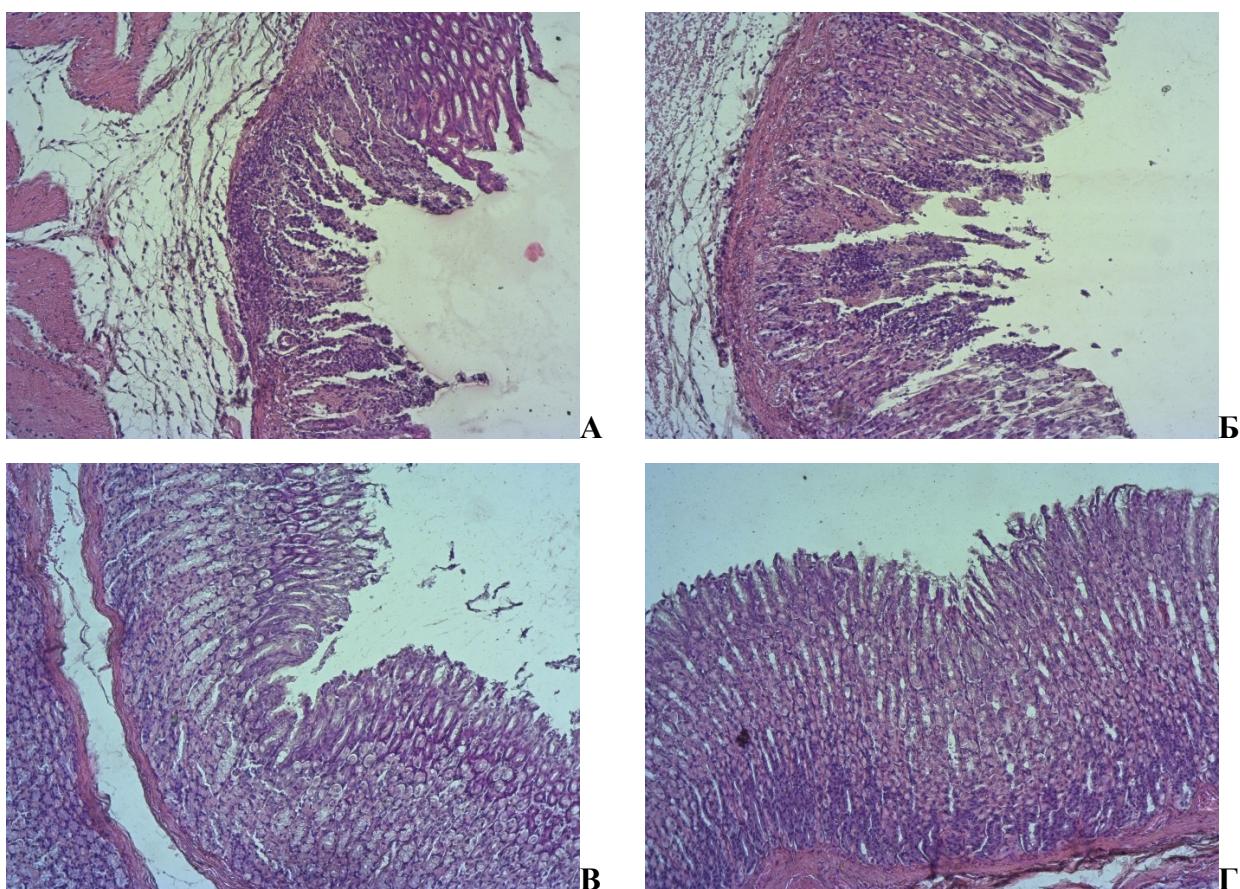


Рисунок 4.1.1. Слизистая оболочка желудка крыс, при этаноловой гастропатии. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 10x10.

Примечание: А – контрольная группа (эррозия, практически доходящая до мышечной пластиинки СОЖ; на дне и краях которой выявляются некротические массы с явлениями десквамации). Б – отвар *F. hystrix* (эррозия, проникающая не более чем на 2/3 собственной пластиинки СОЖ). В – экстракт *F. hystrix*, приготовленный на 30% этаноле (эррозия, проникающая на половину собственной пластиинки СОЖ). Г – экстракт сухой *F. hystrix*, приготовленный на комбинации 30% и 40% этанола (десквамация покровно-ямочного эпителия).

Таким образом, отвар и экстракты сухие из корневищ с корнями *F. hystrix*, приготовленные с помощью различных растворителей, проявляют гастропротективное действие, повышая резистентность СОЖ к действию этанола, ограничивая развитие дистрофических и некротических процессов в покровно-ямочном и железистом эпителиях, препятствуя развитию воспалительных процессов в стенке желудка белых крыс. По степени возрастания фармакотерапевтической эффективности данные лекарственные формы можно расположить в следующем порядке: экстракт *F. hystrix*, приготовленный на воде; экстракт *F. hystrix*, приготовленный на 70% этаноле; отвар *F. hystrix* <экстракт *F. hystrix*, приготовленный на 40% этаноле <экстракт

*F. hystrix*, приготовленный на 30% этаноле <экстракт *F. hystrix*, приготовленный на 40% и 30% этаноле.

#### 4.2. Гастропротективное действие экстракта сухого *Ferulopsis hystrix* при стресс-индуцированном повреждении желудка у белых крыс

Исследования выполнены на 40 белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 160-180 г. Животные были разделены на 6 групп: интактная, контрольная и 4 опытных. Животным I – III опытных групп в течение 7 дней до моделирования стресс-индуцированного состояния вводили внутрижелудочно экстракт сухой *F. hystrix* в дозах 50, 100 и 200 мг/кг соответственно; IV опытной группы – плантаглюцид в дозе 300 мг/кг. Животные интактной и контрольной групп получали очищенную воду в эквивалентном объеме по аналогичной схеме введения. Нейрогенную язву моделировали 24-часовой иммобилизацией животных [8]. Животных интактной группы стрессовому воздействию не подвергали. Через 24 часа животных декапитировали и определяли наличие деструкций в СОЖ: точечные кровоизлияния, мелкие эрозии (< 5 мм) и полосовидные эрозии (> 5 мм). Для каждого вида повреждений подсчитывали индекс Паулса [8]. На гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, определяли толщину СОЖ и глубину эрозий. Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по приросту МДА в сыворотке крови [43]. Состояние эндогенной АОС характеризовали по активности каталазы в сыворотке крови [48], SOD в эритроцитах [63] и по содержанию GSH в крови [221]. Полученные данные представлены в таблицах 4.2.1 – 4.2.2 и рисунках 4.2.1. – 4.2.5.

Результаты исследований показали, что у животных контрольной группы на фоне 24-часовой иммобилизации в СОЖ развиваются все виды деструкций (Таблица 4.2.1); индекс Паулса для которых составил 4,6; 2,5 и 0,4 соответственно (Рисунок 4.2.1).

Точечные кровоизлияния на фоне иммобилизационного стресса отмечали у 100% животных, получавших *F. hystrix* в дозах 50 и 100 мг/кг и план-

таглюцид в дозе 300 мг/кг; индекс Паулса для них был на 11%, 14% и 24 % соответственно ниже показателя у животных контрольной группы (Рисунок 4.2.1). Мелкие эрозии выявляли у 50% животных II и IV опытных групп, и у 75% – III опытной группы; индекс Паулса для них был ниже в 3,6; 8,2 и 2,3 раза соответственно контрольного значения. Полосовидные эрозии в I опытной группе, так же, как и в контрольной группе, наблюдали у половины животных, при этом среднее число данных деструкций и индекс Паулса для них были на 25% ниже, чем в контроле. Во II опытной группе полосовидные эрозии отмечали у трех животных, в IV – у одного из восьми. Индекс Паулса у животных данных опытных групп составил соответственно 0,2 и 0,04, против 0,4 – в контроле.

Таблица 4.2.1. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* на выраженность стресс-индуцированных повреждений в слизистой оболочке желудка у белых крыс

| Показатели                           | Группы животных                                    |   |   |  |  |
|--------------------------------------|--|---|---|--|--|
|                                      | Контрольная<br>(стресс +<br>H <sub>2</sub> O), n=8 | Опытная I<br>(стресс +<br><i>F. hystrix</i> , 50<br>мг/кг), n=8 | Опытная II<br>(стресс +<br><i>F. hystrix</i> , 100<br>мг/кг), n=8 | Опытная III<br>(стресс +<br><i>F. hystrix</i> , 200<br>мг/кг), n=8 | Опытная IV<br>(стресс +<br>плантаглюцид,<br>200<br>мг/кг), n=8 |
| Точечные кровоизлияния               |  |   |   |  |  |
| Частота встречаемости, %             | 100  | 100   | 100   | 89   | 100  |
| Количество деструкций,<br>Ме (Q1;Q3) | 4,5 (3,5;5,5)                                      | 4,0 (3; 4,5)  | 4 (3; 5)  | 2 (1;2,5)<br>p ≤0,01   | 3,5 (3; 4)   |
| Мелкие эрозии                        |  |   |   |  |  |
| Частота встречаемости, %             | 100  | 75  | 50<br>p ≤0,05   | 0<br>p ≤0,01   | 50<br>p ≤0,05  |
| Количество деструкций,<br>Ме (Q1;Q3) | 2,5 (1; 3)   | 1,5 (0,5; 2)  | 1 (0;2,5)   | -  | 0,5(0;1,5)<br>p ≤0,05  |
| Полосовидные эрозии                  |  |   |   |  |  |
| Частота встречаемости, %             | 50   | 50  | 38  | 0<br>p ≤0,05   | 13<br>p ≤0,05  |
| Количество деструкций,<br>Ме (Q1;Q3) | 0,5 (0;1,5)  | 0,5 (0;1)   | 0 (0;1,5)   | -  | 0(0; 0)  |

Наиболее выраженное гастропротективное действие на фоне острого стресса экстракт *F. hystrix* проявлял в дозе 200 мг/кг. Выраженных деструктивных изменений – мелких и полосовидных эрозий, у животных III опытной

группы не отмечали. У одного животного из восьми СОЖ была интактной: бледно-розовая со слегка смазанным рельефом. У 89% животных наблюдали кровоизлияния, индекс Паулса для них был ниже показателя у контрольных животных в 2,7 раза, принимавших плантаглюцид, – в 2,1 раза (Таблица 4.2.1; Рисунок 4.2.1).

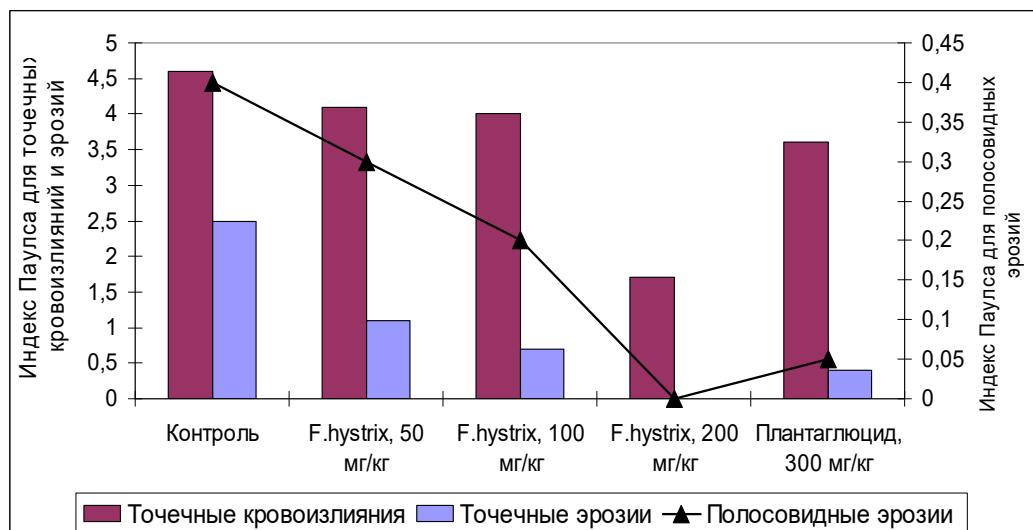


Рисунок 4.2.1. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* и плантаглюцида на показатель индекса Паулса у белых крыс при нейрогенной гастропатии

Данные патоморфологических исследований показали, что в СОЖ животных контрольной группы на фоне выраженных дистрофических изменений формировалось значительное количество поверхностных и глубоких эрозий. Поверхностные эрозии характеризовались некрозом и отторжением поверхностного эпителия, глубокие эрозии проникали в собственную пластинку СОЖ на 4/5 толщины. Такие эрозии были представлены детритом, ограниченным по периферии слабо выраженным демаркационным валом из полиморфно-ядерных лейкоцитов, мигрировавших из сосудов микроциркуляторного русла с явлениями эритро- и лейкостаза (Рисунок 4.2.2А). Морфометрический анализ микропрепараторов животных контрольной группы показал, что глубина таких эрозий в среднем равна  $926,5 \pm 73,45$  мм, что составляет 84% от высоты СОЖ ( $1098,9 \pm 102,22$  мм) (Рисунок 4.2.3, 4.2.4).

У животных, получавших экстракт *F. hystrix* в дозе 50 мг/кг, отмечали эрозии, захватывающие до  $\frac{3}{4}$  поверхности собственной пластиинки СОЖ (Ри-

сунок 4.2.2Б). В данных эрозиях СОЖ представлена широкой зоной коагуляционного некроза, в которой железы деформированы и бесструктурны. В зонах сохраненной СО, прилегающих к эрозиям, в результате нарушения реологии и повышения капиллярной проницаемости, наблюдали отек, лейкоциты, мигрировавшие из сосудов микроциркуляторного русла с явлениями лейкостаза. Железы были подвержены дистрофическим изменениям: эпителий их уплощен, по форме приближается к кубическому, границы клеток нечеткие, смазанные, цитоплазма гомогенизирована, ядра пикнотичны.

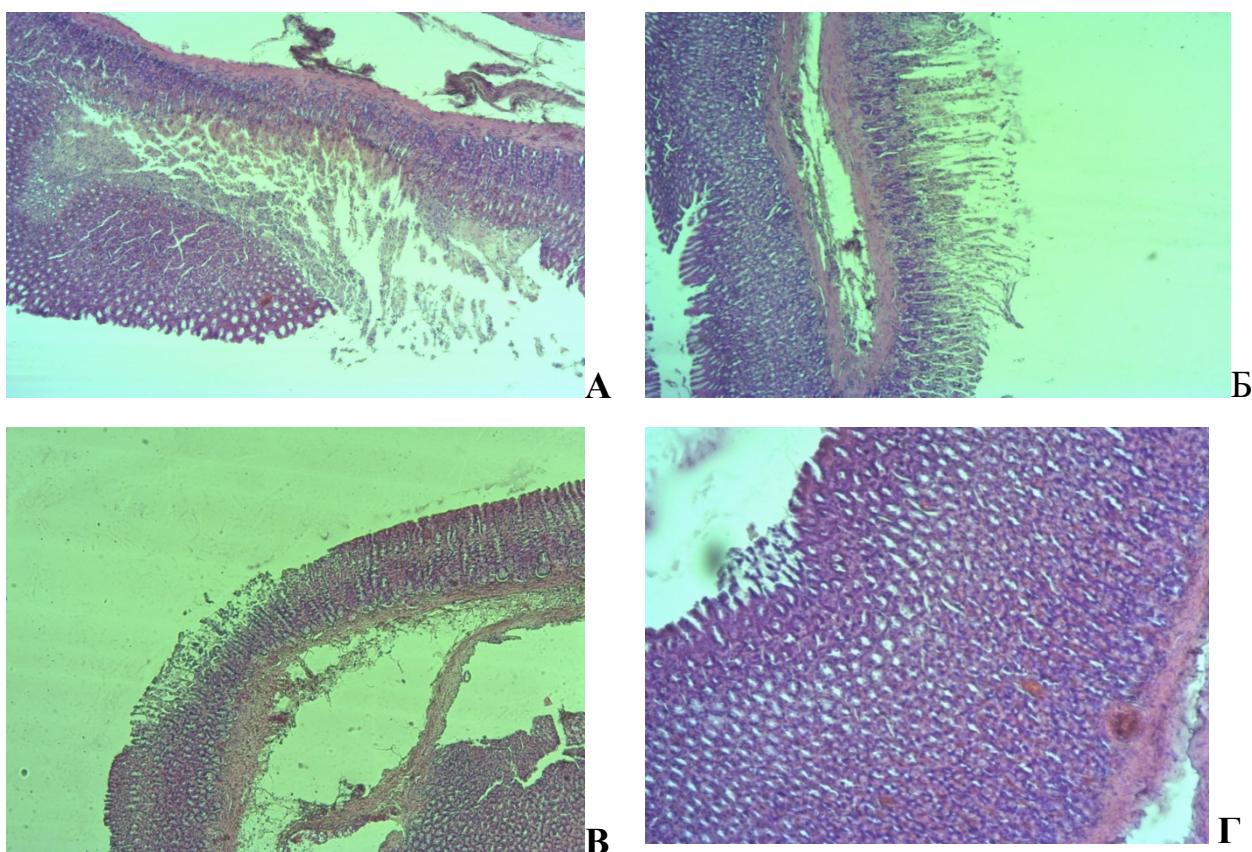


Рисунок 4.2.2. Слизистая оболочка желудка у белых крыс при нейрогенной гастропатии. Окраска гематоксилином и эозином.

Примечание. А – контрольная группа (глубокая эрозия, проникающая в собственную пластинку СОЖ); увеличение 10x10. Б – экстракт сухой *F. hystrix* в дозе 50 мг/кг (эррозия представлена широкой зоной коагуляционного некроза); увеличение 10x5. В – экстракт *F. hystrix* в дозе 100 мг/кг (эррозия проникает на половину собственной пластинки СОЖ; десквамация некротических масс); увеличение 10x5; Г – экстракт сухой *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг (дистрофические изменения поверхностно-ямочного эпителия); увеличение 10x10.

У животных, получавших экстракт *F. hystrix* в дозе 100 мг/кг, большинство эрозий не проникают глубже 1/2 поверхности собственной пластин-

ки СОЖ (Рисунок 4.2.2В). В области эрозии видны очертания деформированных и бесструктурных желез, ядра которых в состоянии кариолизиса, кариорексиса и кариопикноза. В пограничной зоне – строма отечна в результате нарушения реологии и повышения капиллярной проницаемости. Наблюдали миграцию лейкоцитов из капилляров и венул с лейкостазами в сторону эрозий.

На фоне курсового введения экстракта *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг структурные изменения в СОЖ носят поверхностный характер и затрагивают, в основном, поверхностно-ямочный эпителий и апикальный слой собственной пластиинки и выражаются только дистрофическими изменениями (вакуолизация цитоплазмы, пикноз ядер, истончение эпителия и расширение просвета желез) (Рисунок 4.2.2Г).

Данные морфометрических исследований показали (Рисунок 4.2.3, 4.2.4), что у животных, получавших фитоэкстракт в дозах 100 и 200 мг/кг, глубина эрозий была меньше на 43% и 80% соответственно таковой у животных контрольной группы. В результате чего, степень повреждения СОЖ у животных данных опытных групп составляет 48% и 17% соответственно, тогда как в контрольной группе – 84%.

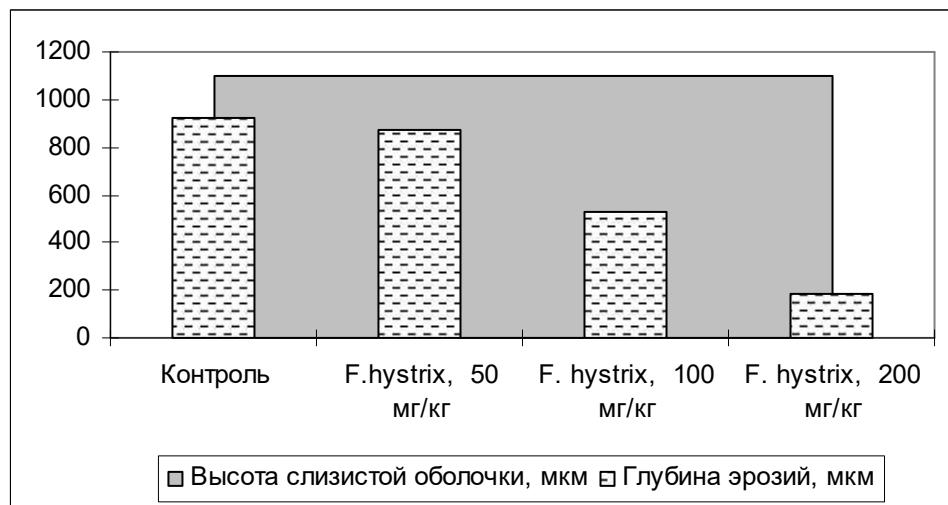


Рисунок 4.2.3. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* на морфометрические показатели слизистой оболочки желудка белых крыс при нейрогенной гастропатии.

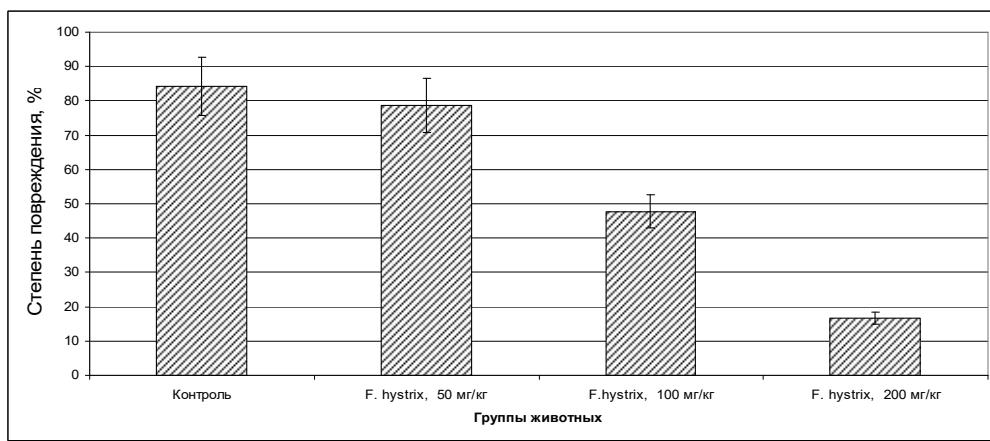


Рисунок 4.2.4. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* на степень повреждения слизистой оболочки желудка при нейрогенной гастропатии.

Результаты исследований, представленные в таблице 4.2.2, свидетельствуют, что иммобилизационный стресс сопровождается активацией СРО биомакромолекул, о чем свидетельствует двукратное повышение концентрации МДА, а также снижение активности ферментов АОС организма – каталазы (в 2,1 раза) и SOD (в 3,8 раза), а также GSH (в 2,8 раза) по сравнению с показателями интактных животных.

Таблица 4.2.2. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* на процессы перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы белых крыс при стресс-индуцированном повреждении желудка

| Группы животных   | МДА<br>в сыворотке<br>крови,<br>мкмоль/л | Каталаза<br>в сыворотке<br>крови,<br>мкат/л | SOD в эритроцитах,<br>усл.ед. | GSH в крови,<br>мкмоль/л |
|---|--|---|-------------------------------|--------------------------|
| Интактная ( $H_2O$ ), n=8                                 | 13,6+0,74                                | 1,5+0,12                                    | 1,9+0,11                      | 1425,5+76,92             |
| Контрольная<br>(стресс+ $H_2O$ ), n=8                     | 30,6+4,35                                | 0,7+0,06                                    | 0,5+0,03                      | 512,0+23,51              |
| Опытная I (стресс + <i>F. hystrix</i> , 50 мг/кг), n=8    | 27,3+2,25                                | 1,4+0,24                                    | 1,1+0,26*                     | 864,6+48,45              |
| Опытная II (стресс + <i>F. hystrix</i> , 100 мг/кг), n=8  | 19,6+2,38*                               | 1,4+0,26*                                   | 1,9+0,09*                     | 1336,2+215,3*            |
| Опытная III (стресс + <i>F. hystrix</i> , 200 мг/кг), n=8 | 17,1+1,19*                               | 1,5+0,23*                                   | 1,4+0,13*                     | 1414,8+142,2*            |

Установлено, что введение животным экстракта сухого *F. hystrix* в дозах 100 и 200 мг/кг снижает содержание МДА в среднем на 37%, повышает активность каталазы – в 2,0 раза, содержание GSH – в 2,6 раза, активность SOD – в 3,8 и 2,8 раза соответственно по сравнению с показателями у контрольных животных. У животных, получавших испытуемый фитоэкстракт в дозе 50 мг/кг, уровень МДА в сыворотке крови значимо не отличается от показателя контрольных животных, при этом активность каталазы выше таковой контрольных животных в 2,0 раза, активность SOD – в 2,2 раза и содержание GSH – в 1,7 раза.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что экстракт *F. hystrix*, во всех исследуемых дозах обладает гастропротективным действием, препятствуя развитию деструкции в СОЖ на фоне иммобилизационного стресса. Установлено, что гастропротективный эффект испытуемого средства связан с его ингибирующим влиянием на процессы СРО и способностью активировать систему АОС организма. Наиболее выраженное гастропротективное действие испытуемое средство проявляет в дозе 200 мг/кг.

#### 4.3. Гастропротективное действие экстракта сухого *Ferulopsis hystrix* при стероидном повреждении желудка у белых крыс

Эксперименты проведены на крысах-самках линии *Wistar* с исходной массой 180-200 г. Животные были разделены на 6 групп: контрольная и пять опытных. Животным I-IV опытных групп внутрижелудочно вводили экстракт сухой *F. hystrix* в дозах 50, 100, 200 и 300 мг/кг соответственно в течение 7 дней, последние введения осуществляли за 1 час до получения и через 3 часа после введения ульцерогенного агента. Крысы V опытной группы получали по аналогичной схеме плантаглюцид в дозе 300 мг/кг, животные контрольной группы – эквивалентное количество воды очищенной. Повреждение СОЖ воспроизводили путем однократного внутрижелудочного введения животным преднизолона в дозе 20 мг/кг в 80% этаноле [8]. Через 24 часа после введения преднизолона проводили макро- и микроскопическое исследование.

вание стенки желудка. В СОЖ определяли число и размер деструкций, которые дифференцировали на точечные (< 5 мм) и полосовидные эрозии (> 5 мм). Для каждого вида повреждений подсчитывали индекс Паулса [8].

Результаты исследований, представленные в таблице 4.3.1, показывают, что однократное введение преднизолона оказывает ульцерогенный эффект. Так при макроскопическом осмотре у контрольных животных в СОЖ отмечали отек, сглаженность рельефа, значительное количество петехий, а также точечных (у 100% животных) и полосовидных эрозий (у 80% животных) (Таблица 4.3.1). Длина полосовидных эрозий у контрольных животных достигала 10 мм.

**Таблица 4.3.1. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* на выраженность повреждений в слизистой оболочке желудка у белых крыс при стероидной гастропатии**

| Показатели                        | Группы животных                            |  |  |   |  |   |
|-----------------------------------|--|--|--|---|--|---|
|                                   | Контрольная<br>(H <sub>2</sub> O),<br>n=10 | Опытная I<br>( <i>F. hystrix</i> ,<br>50 мг/кг),<br>n=10 | Опытная II<br>( <i>F. hystrix</i> ,<br>100 мг/кг),<br>n=10 | Опытная III<br>( <i>F. hystrix</i> ,<br>200 мг/кг),<br>n=10 | Опытная IV<br>( <i>F. hystrix</i> ,<br>300 мг/кг),<br>n=10 | Опытная V<br>(план-<br>таглюцид,<br>300 мг/кг),<br>n=10 |
| Точечные эрозии                   |  |  |  |   |  |   |
| Частота встречаемости, %          | 100  | 60   | 40<br>p<0,05   | 60  | 40<br>p<0,05   | 80  |
| Количество деструкций, Me (Q1;Q3) | 2 (1,5; 2)<br>p<0,05                       | 1 (0; 2)<br>p<0,05                                       | 0 (0;1,5)<br>p<0,01  | 1 (0;1)<br>p<0,01   | 0(0;1,5)<br>p<0,01   | 1 (0,5;2)<br>p<0,05                                     |
| Индекс Паулса                     | 1,80                                       | 0,60   | 0,24   | 0,36  | 0,24   | 0,96  |
| Полосовидные эрозии               |  |  |  |   |  |   |
| Частота встречаемости, %          | 80   | 40<br>p<0,05   | 20<br>p<0,01   | 40<br>p<0,05  | 20<br>p<0,01   | 40<br>p<0,05  |
| Количество деструкций, Me (Q1;Q3) | 1 (0,5;1)                                  | 0 (0;1,5)  | 0 (0;1)  | 0 (0;0,5)   | 0(0;0,5)<br>p<0,05   | 0 (0;1)   |
| Индекс Паулса                     | 0,64                                       | 0,24   | 0,08   | 0,16  | 0,04   | 0,16  |

При микроскопическом исследовании желудка животных контрольной группы выявляли язвенные дефекты, имеющие вид широкого тяжа большой протяженностью, расположенного параллельно поверхности мышечной пластиинки СОЖ (Рисунок 4.3.1А). В таких эрозиях СО была представлена широ-

кой зоной коагуляционного некроза, в которых железы выглядели деформированными и бесструктурными. Так же в стенке желудка встречали эрозии воронкообразной формы, в большинстве случаев проникающие на 3/4 в СОЖ (Рисунок 4.3.1Б). Некротические массы, пропитанные форменными элементами крови, десквамировались в просвет желудка. По краям и в дне эрозий, на границе с сохранившейся СОЖ, отмечали выраженную лейкоцитарную инфильтрацию и сосудистые реакции. Эндотелиоциты в сосудах микроциркуляторного русла были набухшие, крупные. В просветах сосудов среди эритроцитов наблюдали гомогенно-розовую массу, в большинстве случаев имеющую пристеночное расположение, а также лейкоциты, инфильтрирующие стенки сосудов и диапедировавшие за их пределы. Отмечали сладж-феномен и микротромбоз сосудов микроциркуляторного русла.

Применение экстракта *F. hystrix* ограничивало развитие структурных повреждений в СОЖ животных опытных групп. Наиболее выраженное гастропротективное действие экстракт проявлял в дозах 100-300 мг/кг: У 2 из 10 животных в СОЖ отмечали небольшой отек, при этом сохранялась складчатость, отсутствовали не только язвенные дефекты, а также петехии; число точечных эрозий было в 2-3 раза меньше, чем в контроле (Таблица 4.3.1). Точечные эрозии наблюдали у 40% животных II и IV опытных групп, у 60% – III опытной группы, тогда как в контрольной группе – у 100 % животных (Таблица 4.3.1). Индекс Паулса для точечных эрозий у животных, получавших экстракт в дозах 100 мг/кг и 300 мг/кг, был ниже в 7,5 раз, в дозе 200 мг/кг – в 5,0 раз показателя контрольных животных. Полосовидные эрозии отмечали у 20 % животных II и IV опытных групп и у 40% – III опытной группы, тогда как в контрольной группе у 80% животных, при этом их длина не превышала 7 мм. Индекс Паулса для полосовидных эрозий у животных, получавших экстракт *F. hystrix* в дозах 100, 200 и 300 мг/кг, был ниже в 8,0; 4,0 и 16,0 раз соответственно такового показателя у животных контрольной группы.

Микроскопические исследования стенки желудка животных II-III опытных групп показали, что большинство эрозий не проникают глубже 1/2 поверхности собственной пластинки СОЖ (Рисунок 4.3.1 Г, Д).

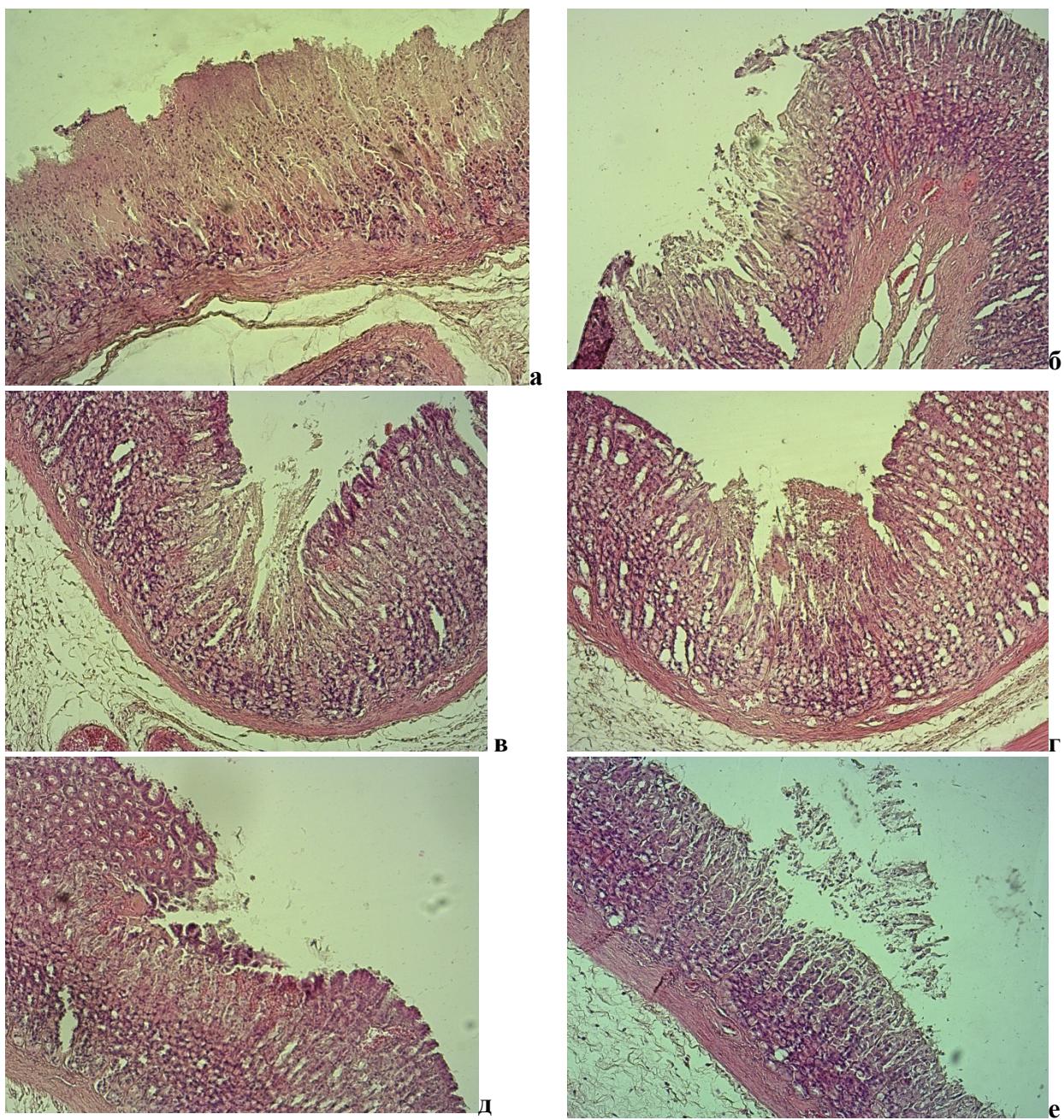


Рисунок 4.3.1. Слизистая оболочка желудка белых крыс при стероидной гастропатии. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 10x10.

Примечание: А, Б – контрольных животных; В – экстракт *F. hystrix* в дозе 50 мг/кг; Г – экстракт *F. hystrix* в дозе 100 мг/кг; Д – экстракт *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг; Е – экстракт *F. hystrix* в дозе 300 мг/кг.

У животных, получавших экстракт *F. hystrix* в дозе 300 мг/кг, некротическим процессам подвержены поверхностно-ямочный эпителий и апикальные слои собственной пластинки СОЖ; глубина эрозий в среднем составляет

25 % от ее толщины (Рисунок 4.3.1Е). Дно и края эрозий у животных данных опытных групп были отграничены слабо выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, наряду с чем, отмечали затихание сосудистых реакций. В сосудах микроциркуляторного русла в основном наблюдали эритростазы, лишь в некоторых пристеночно лежали единичные лейкоциты и гомогенно-розовые массы. Сладж-феномен и микротромбоз в капиллярах практически не встречали.

Эффективность экстракта *F. hystrix* в дозе 50 мг/кг соответствует таковой у препарата сравнения – плантаглюцида. Так, точечные эрозии в I и V опытных группах отмечали у 60% и 80 % животных; индекс Паулса для них был ниже в 3,0 и 1,9 раза соответственно показателя контрольных животных. Грубые деструкции – полосовидные эрозии, выявляли у 40% животных в данных опытных группах; индекс Паулса для них был ниже в 2,7 и 4,0 раза соответственно показателя контрольных животных. У 20 % животных указанных опытных групп в СОЖ отсутствовали все виды эрозий, при этом в значительном количестве сохранялись петехии.

При микроскопическом исследовании СОЖ животных I и V опытных групп выявляли полосовидные эрозии, размеры которых соответствуют таким у животных II-IV опытных групп, при этом сосудистая реакция более выраженная (Рисунок 4.3.1В). В сосудах микроциркуляторного русла наблюдали эритро- и лейкостазы с наличием экстравазатов из лейкоцитов, образующих в пограничной зоне умеренную лейкоцитарную инфильтрацию, а также сладж-феномен и микротромбы.

Таким образом, экстракт *F. hystrix* в диапазоне доз 50-300 мг/кг проявляет гастропротективное действие, ограничивая ульцерогенный эффект преднизолона. Наиболее выраженный фармакотерапевтический эффект, пре-восходящий таковой препарата сравнения – плантаглюцида, экстракт оказывает в дозах 100-300 мг/кг.

#### 4.4. Гастропротективное действие экстракта сухого *Ferulopsis hystrix* при индометациновом повреждении желудка у белых крыс

Эксперименты проведены на 40 белых крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 160-180 г. Животные были разделены на 4 группы: контрольная и три опытных. Животным I и II опытных групп внутрижелудочно вводили экстракт *F. hystrix* в дозах 100 и 200 мг/кг соответственно в течение 7 дней, последнее введение осуществляли за 1 час до полученияульцерогенного агента. Крысы III опытной группы получали по аналогичной схеме плантаглюцид в дозе 300 мг/кг, животные контрольной группы – эквивалентное количество воды очищенной. Повреждение СОЖ воспроизводили путем однократного внутрижелудочного введения животным индометацина в дозе 60 мг/кг [8]. Через 6 часов после введения индометацина в СОЖ подсчитывали количество деструкций, которые подразделяли на эрозии (< 5 мм) и полосовидные эрозии (>5 мм). Для каждого вида повреждений вычисляли индекс Паулса [8]. На препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, определяли толщину СОЖ и глубину эрозий, а также высчитывали степень повреждения СОЖ. Результаты исследований представлены в таблице 4.4.1 и на рисунках 4.4.1 – 4.4.5.

При макроскопическом осмотре стенки желудка контрольных животных выявлено, что введение животным индометацина вызывает структурные изменения в СОЖ, характеризующиеся выраженной гиперемией секреторного отдела желудка, а также наличием разного рода деструкций. Так, точечные эрозии выявляли у 100% животных контрольной группы, полосовидные эрозии – у 80%; индекс Паулса для них составил 9,8 и 2,4 соответственно (Таблица 4.4.1).

Установлено, что экстракт *F. hystrix* проявляет выраженное гастропротективное влияние при индометациновом повреждении, сопоставимое с таковым у плантаглюцида. Так, если во всех опытных группах точечные эрозии отмечались так же, как и в контрольной группе у 100 % животных, то сред-

нее число данных деструкций и соответственно индекс Паулса для них ниже на 45%, 49% и 55% показателя у контрольных животных. Полосовидные эрозии наблюдали у 40% и 20% животных, получавших экстракт *F. hystrix* в дозах 100 и 200 мг/кг и у 80% животных, получавших плантаглюцид в дозе 300 мг/кг. Наименьшее количество полосовидных эрозий и соответственно индекс Паулса для них отмечали в группе животных, получавших экстракт *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг. Так, если в I и III опытных группах индекс Паулса для полосовидных эрозий ниже показателя контрольной группы в 3,8 и 1,4 раза, то во II опытной группе – в 20,0 раз. Таким образом, у животных II опытной группы индекс Паулса для полосовидных язв ниже на 93% данного показателя у животных, получавших плантаглюцид.

Таблица 4.4.1. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* на выраженность повреждений в слизистой оболочке желудка белых крыс при индометациновой гастропатии

| Показатель                           | Группы животных  |   |  |   |
|--------------------------------------|--|---|--|---|
|                                      | Контрольная<br>(индометацин<br>+ H <sub>2</sub> O), n=10 | Опытная I<br>(индометацин<br>+ <i>F. hystrix</i><br>100 мг/кг),<br>n=10 | Опытная II<br>(индометацин<br>+ <i>F. hystrix</i> ,<br>200 мг/кг),<br>n=10 | Опытная III<br>(индометацин +<br>плантаглюцид,<br>300 мг/кг),<br>n=10 |
| Точечные эрозии                      |  |   |  |   |
| Частота встречаемости,<br>%          | 100  | 100   | 100  | 100   |
| Количество деструкций,<br>Мe (Q1;Q3) | 11 (9;12)  | 5 (4;7)<br>p<0,01   | 4 (4;7)<br>p<0,01  | 4 (3;6)<br>p<0,01   |
| Индекс Паулса                        | 9,8  | 5,4   | 5,0  | 4,4   |
| Полосовидные эрозии                  |  |   |  |   |
| Частота встречаемости,<br>%          | 80   | 40<br>p<0,05  | 20<br>p<0,01   | 80  |
| Количество деструкций,<br>Мe (Q1;Q3) | 4 (2;4)  | 0 (0;3)   | 0 (0;0)<br>p<0,01  | 3 (1;3)   |
| Индекс Паулса                        | 2,4  | 0,64  | 0,12   | 1,76  |

Результаты патоморфологических исследований показали, что интрагастральное введение животным индометацина приводит к развитию эрозивно-геморрагического гастрита. Так, у животных контрольной группы эрозивные

дефекты захватывают практически всю толщу СОЖ (Рисунок 4.4.1А). Глубина эрозии у животных контрольной группы, по данным морфометрических исследований, в среднем составляет 86% от толщины СОЖ (Рисунок 4.4.2).

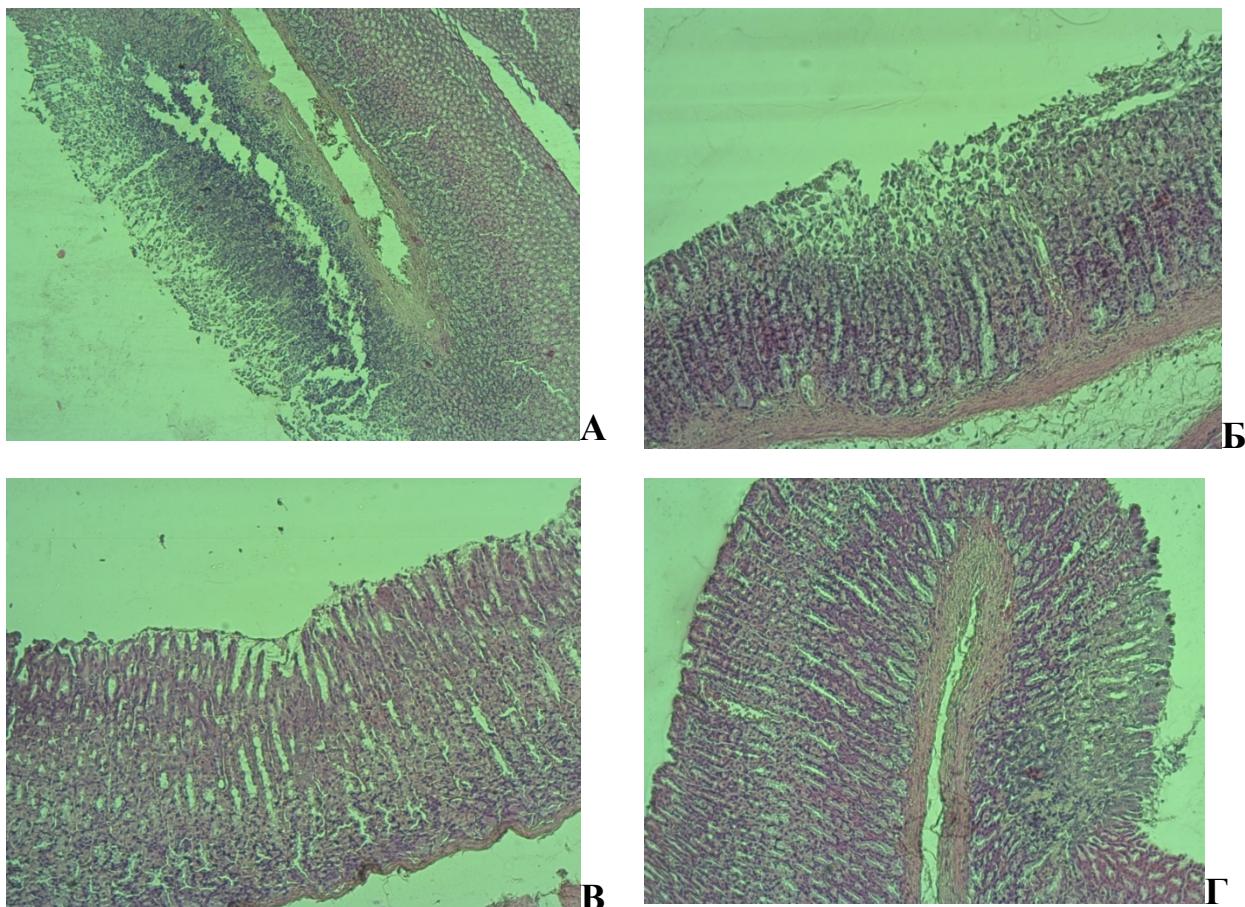


Рисунок 4.4.1. Стенка желудка у белых крыс при индометациновой гастропатии. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 10x5.

Примечание. А – контрольная группа (эррозивный дефект имеет воронкообразную форму, захватывает практически всю толщу СОЖ; отторжение некротических масс). Б – экстракт сухой *F. hystrix* в дозе 100 мг/кг (эррозия захватывает до  $\frac{1}{2}$  поверхности собственной пластиинки СОЖ). В – экстракт сухой *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг (точечная поверхностная эрозия в виде мелкого очажка некроза со стертостью структур и полной десквамацией покровного эпителия). Г – плантаглюцид в дозе 300 мг/кг (эррозия, захватывающая до  $\frac{3}{4}$  поверхности собственной пластиинки СОЖ).

Эрозивные дефекты имеют разнообразную форму; в большинстве случаев встречаются воронкообразные, с основанием, обращенным к просвету желудка. Эрозии представлены широкой зоной некроза в виде бесструктурных некротических масс, снизу обрамленных демаркационным воспалением из лейкоцитарной инфильтрации, образовавшейся путем лейкодиапедеза из сосудов микроциркуляторного русла. Наблюдали интенсивную десквамацию

данных некротических масс. Сохранившиеся железы, расположенные вокруг зоны некроза, подвержены дистрофическим изменениям; в сосудах отмечали лейка- и эритростаз, сладж-феномен и микротромбоз.

У животных, получавших *F. hystrix* 100 мг/кг, выявляли как поверхностные, так и глубокие эрозии. Глубокие эрозии проникают только до  $\frac{1}{2}$  поверхности собственной пластиинки СОЖ (Рисунок 4.4.1Б). По данным морфометрических исследований средняя глубина эрозий в I опытной группе составляет 51% от толщины СОЖ, что на 35% ниже показателя в контроле (Рисунок 4.4.2). Расположенные в области эрозии железы деформированы, их клетки подвергаются некротическим изменениям (кариопикноз, кариорексис и кариолизис). С апикальной поверхности эрозии некротизированные клетки десквамируются в просвет желудка. В зонах сохраненной СО, прилегающих к эрозиям, в результате повышения капиллярной проницаемости, отмечали отек стромы. Сосуды микроциркуляторного русла расширены, в их просветах наблюдали в большинстве случаев только эритростаз. Лейкостаз, сладж-феномен и микротромбоз слабо выражены; лейкоциты встречали преимущественно в виде «муфт». Эпителий сохранившихся желез подвержен дистрофическим изменениям в виде вакуолизации и просветления цитоплазмы.

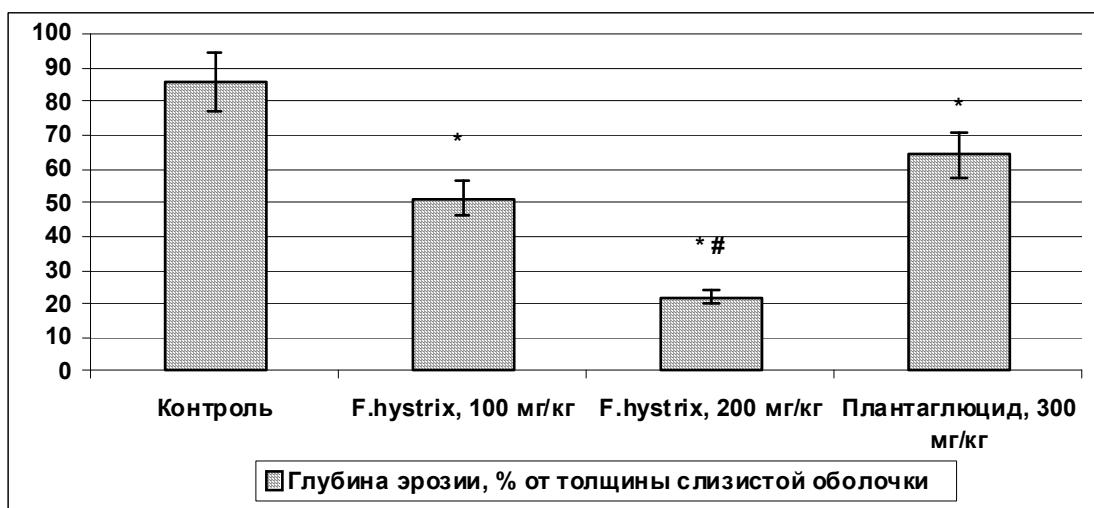


Рисунок 4.4.2. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* на морфометрические показатели слизистой оболочки желудка у белых крыс при индометациновой гастропатии.

У животных II опытной группы над глубокими эрозиями преобладают поверхностные эрозии в виде мелкого очажка некроза со стертостью структур и полной десквамацией покровного эпителия (Рисунок 4.4.1В). Такие эрозии проникают до 1/3 поверхности собственной пластиинки СОЖ. В результате средняя глубина эрозии у животных данной опытной группы составляет 22%, что на 74% меньше показателя контрольных животных (Рисунок 4.4.2). По периферии точечной эрозии железы дистрофически изменены: эпителий их уплощен, по форме приближается к кубическому, границы клеток нечеткие, смазанные, цитоплазма гомогенизирована, у некоторых клеток вакуолизирована и ядра пикнотичны. В сосудах микроциркуляторного русла наблюдали стаз эритроцитов; сладж-феномен и микротромбоз не отмечали.

У животных III опытной группы, получавших плантаглюцид в дозе 300 мг/кг, эрозивные дефекты захватывают до ¾ поверхности собственной пластиинки СОЖ (Рисунок 4.4.1 Г). По данным морфометрических исследований глубина эрозий у животных III опытной группы в среднем составляет 64% от толщины СОЖ, что на 22% ниже контрольного показателя (Рисунок 4.4.2). Эрозивные дефекты представлены тканевым детритом, в пограничной зоне которого наблюдаются лейкоциты, расположенные в виде демаркационной линии. Железы подвержены дистрофическим изменениям, строма их отечна. Выявляли сосуды микроциркуляторного русла с явлениями эритро- и лейко-стаза, сладж-феномена и микротромбоза.

Таким образом, экстракт *F. hystrix* в дозах 100 и 200 мг/кг оказывает выраженное антиульцерогенное действие на фоне острого индометациновой гастропатии, ограничивая развитие дистрофических и некротических процессов в покровно-ямочном и железистом эпителиях, препятствуя развитию воспалительных процессов в стенке желудка. Экстракт *F.hystrix* в дозе 200 мг/кг оказывает более выраженное гастропротективное влияние, превосходящее таковое препарата сравнения - плантаглюцида. Так, глубина эрозий у животных II опытной группы была в 2,9 раза меньше таковой животных, получавших плантаглюцид (Рисунок 4.4.2).

#### 4.5 Влияние экстракта сухого *Ferulopsis hystrix* на кислотообразующую и ферментообразующую функции желудка у белых крыс с перевязкой пилорического отдела по *Shay*

Эксперименты проведены на крысах-самцах линии *Wistar* с исходной массой 180-200 г. Животные были разделены на 4 группы: контрольная и три опытных. Животным I и II опытных групп внутрижелудочно вводили экстракт *F. hystrix* соответственно в дозах 100 и 200 мг/кг в течение 7 дней, последнее введение осуществляли за 1 час до лигирования пилорического отдела желудка (натрий тиопентал, 42 мг/кг). Крысы III опытной группы получали по аналогичной схеме плантаглюцид в дозе 300 мг/кг, животные контрольной группы – эквивалентное количество воды очищенной. Секреторную функцию желудка оценивали по объему желудочного сока, полученного при вскрытии через 16 часов после операции. Для оценки влияния испытуемого экстракта на кислото- и ферментопродуцирующую функции желудка определяли объем часовой продукции желудочного сока, общую кислотность, содержание пепсина с помощью унифицированных методов. Рассчитывали дебит-час HCL и дебит-час пепсина [43]. Проводили микро- и макроскопическое исследование СОЖ животных контрольной и опытных групп.

Полученные данные показали, что экстракт *F. hystrix* оказывает влияние на кислото- и ферментообразующую функции желудка аналогичное препарату сравнения – плантаглюциду (Таблица 4.5.1). Так, у животных, получавших экстракт *F. hystrix* в дозе 100 мг/кг и плантаглюцид в дозе 300 мг/кг, темп желудочной секреции увеличивается в среднем на 32%, у животных, получавших испытуемый экстракт в дозе 200 мг/кг – на 52% по сравнению с данными контрольных животных. Общая кислотность у животных, получавших экстракт в дозах 100 и 200 мг/кг и плантаглюцид в дозе 300 мг/кг повышается относительно контроля на 39%, 67% и 52% соответственно, в результате чего, дебит-час HCL в I и III опытных группах увеличивается в 1,7 раза, во II опытной группе – в 2,0 раза относительно такового в контроле. Показа-

тели содержания и дебит-часа пепсина у животных, получавших испытуемый экстракт, не отличаются от таковых в контроле; в III опытной группе отмечается тенденция к их повышению.

Таблица 4.5.1. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* и плантаглюцида на кислотообразующую и ферментообразующую функции желудка у белых крыс с перевязкой пилорического отдела по *Shay*

| Показатели                          | Группы животных                         |  |  |  |
|-------------------------------------|---|--|--|--|
|                                     | Контрольная<br>(H <sub>2</sub> O), n=10 | Опытная I<br>( <i>F. hystrix</i> , 100<br>мг/кг), n=10 | Опытная II<br>( <i>F. hystrix</i> ,<br>200 мг/кг),<br>n=10 | Опытная III<br>(плантаглюцид,<br>300 мг/кг),<br>n=10 |
| Темп желудочной секреции, мл/ч/100г | 0,21±0,02                               | 0,28±0,02*   | 0,32±0,02*   | 0,29±0,02*   |
| Общая кислотность, ед. Михаэлиса    | 122,0±2,68                              | 170,0±15,05*   | 206,0±6,35*  | 186,0±8,03*  |
| Дебит-час HCL, мкг/100г/ч           | 0,03±0,003                              | 0,05±0,008   | 0,06±0,004*  | 0,05±0,005*  |
| Пепсин, г/л                         | 3,9±0,18                                | 3,9±0,18   | 3,8±0,07   | 4,5±0,31   |
| Дебит-час пепсина, мг/100 г         | 2,5±0,14                                | 2,5±0,14   | 2,4±0,06   | 2,8±0,23   |

При макроскопическом осмотре стенка желудка животных контрольной группы отмечали ее гиперемию, отсутствие складчатости за счет отека и наличие всех видов деструкций. У животных, получавших экстракт *F. hystrix* в дозах 100 и 200 мг/кг, в СОЖ выявляли единичные кровоизлияния и точечные эрозии; полосовидные эрозии не отмечали.

При патогистологическом исследовании в стенке желудка животных контрольной группы на фоне нарушений микроциркуляции (стаз, сладж-феномен, микротромбозы, выраженные лейко- и эритродиапедез) наблюдали отек, выраженные дистрофические изменения покровно-ямочного и железистого эпителия вплоть до некроза (вакуолизация и уплощение клеток, пикноз и лизис ядер). Некротизированный эпителий десквамировался в просвет желудка с образованием мелких и глубоких эрозий, доходящих до мышечной пластиинки слизистой (Рисунок 4.5.1 А).

На фоне введения животным испытуемого средства в дозах 100 и 200 мг/кг в стенке желудка отмечали дистрофию железистого эпителия (клеточ-

ные элементы желез с мелкозернистой цитоплазмой и гиперхромными ядрами), а также десквамация покровно-ямочного эпителия с образованием мелких эрозий; при этом глубокие эрозии не выявляли. Наблюдали отек стромы, нарушения микроциркуляции, умеренно выраженный эритро- и лейкодиапедез (Рисунок 4.5.1 Б). В стенке желудка животных, получавших препарат сравнения, также отмечали нарушения микроциркуляции, воспалительные, дистрофические и некротические процессы в покровно-ямочном и железистом эпителии с формированием поверхностных и единичных глубоких эрозий (Рисунок 4.5.1 В).



Рисунок 4.5.1. Стенка желудка белых крыс при наложении лигатуры на пиlorический отдел по *Shay*. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 10x5.

Примечание. А – контрольная группа (клеточный детрит десквамируется в просвет желудка, придавая эрозии клиновидную форму). Б – экстракт *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг (поверхностная эрозия клиновидной формы с полной десквамацией некротических масс). В – плантаглюцид в дозе 300 мг/кг (эрозия, захватывающая до  $\frac{3}{4}$  поверхности собственной пластинки СОЖ).

Таким образом, экстракт *F. hystrix* в дозах 100 и 200 мг/кг ограничивает развитие воспалительных и деструктивно-некротических процессов в СОЖ белых крыс, а также усиливает секрецию желудочного сока и повышает кислотность желудочного содержимого. Данный фармакотерапевтический эффект исследуемого растения сопоставим с таковым плантаглюцида.

#### 4.6. Фармакотерапевтическая эффективность экстракта сухого *Ferulopsis hystrix* при «рефлюкс-гастрите»

Эксперименты проведены на 84 крысах линии *Wistar* обоего пола с исходной массой 180-200 г. Экспериментальный «рефлюкс-гастрит» вызывали внутрижелудочным 28-дневным введением медицинской желчи в объеме 10 мл/кг 1 раз в сутки [102]. Экстракт *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг и плантаглюцид в дозе 300 мг/кг водили животным I и II опытных групп соответственно в течение 28 дней через 1 час после введения медицинской желчи. Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество воды очищенной по аналогичной схеме. Исследование морфофункционального состояния желудка проводили на 14 и 28 сутки. Для оценки влияния исследуемых средств на кислото- и ферментообразующую функции желудка за 3 часа до забоя производили лигирование пилорического отдела желудка у 50 % животных (натрий тиопентал, 42 мг/кг). Определяли объем часовой продукции желудочного сока, общую кислотность, содержание пепсина с помощью унифицированных методов [43]; на основании полученных данных рассчитывали дебит-час HCL и дебит-час пепсина. У второй половины животных оценивали моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, ШИК-реакцией, толуидиновым синим и по Массону. В сыворотке крови животных определяли концентрацию МДА [43] и активность каталазы [48], в крови – содержание GSH [221], в эритроцитах – активность SOD [63].

Как следует из данных, представленных в таблице 4.6.1, длительное введение животным медицинской желчи сопровождается значительными нарушениями функционального состояния желудка, о чем свидетельствует угнетение его кислото- и ферментообразующих функций. Так, у животных контрольной группы на 14 сутки наблюдения темп секреции желудочного сока снижается на 48%, общая кислотность и дебит-час HCl – на 41% и 70% соответственно, содержание пепсина в желудочном соке и дебит-час пепсина – на 63% и 81% по сравнению с данными у интактных животных. На 28 сутки

развития «рефлюкс-гастрита» у животных контрольной группы темп желудочной секреции по отношению к показателям интактных животных оставался пониженным (на 22%). Кроме того, отмечается дальнейшее снижение таких функциональных показателей как уровень общей кислотности (на 29%) и содержание пепсина (64%), в результате чего дебит-час HCL и дебит-час пепсина у животных в контрольной группе ниже в 2,8 и 3,6 раза таковых у интактных животных.

Таблица 4.6.1. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* и плантаглюцида на функциональное состояние желудка белых крыс при «рефлюкс-гастрите»

| Показатели                                | Сроки исследования, сутки | Группы животных                   |  |   |  |
|---|---------------------------|-----------------------------------|--|---|--|
|   |                           | Интактная (H <sub>2</sub> O), n=8 | Контрольная (желчь +H <sub>2</sub> O), n=8 | Опытная I (желчь + <i>F. hystrix</i> ), n=8 | Опытная II (желчь + плантаглюцид), n=8 |
| Темп секреции желудочного сока, мл/ч/100г | 14 сутки                  | 0,64±0,02                         | 0,33±0,04                                  | 0,46±0,03                                   | 0,49±0,02                              |
|   | 28 сутки                  |                                   | 0,50±0,03                                  | 0,60±0,05                                   | 0,61±0,04                              |
| Общая кислотность, ед. Михаэлиса          | 14 сутки                  | 127,1±1,69                        | 75,0±2,37                                  | 95,0±2,37                                   | 98,9±11,10                             |
|   | 28 сутки                  |                                   | 90,0±2,37                                  | 106,3±6,29                                  | 111,3±5,18                             |
| Дебит-час HCL, мг/100г/ч                  | 14 сутки                  | 3,0±0,08                          | 0,9±0,05                                   | 1,6±0,11                                    | 1,8±0,26                               |
|   | 28 сутки                  |                                   | 1,6±0,08                                   | 2,3±0,14                                    | 2,5±0,24                               |
| Пепсин, мг/мл                             | 14 сутки                  | 16,9±1,49                         | 6,3±1,10                                   | 8,2±0,53                                    | 8,3±0,44                               |
|   | 28 сутки                  |                                   | 6,0±0,53                                   | 8,3±0,49                                    | 8,3±0,41                               |
| Дебит-час пепсина, мг/100г/ч              | 14 сутки                  | 10,9±1,06                         | 2,1±0,35                                   | 3,8±0,33                                    | 4,1±0,24                               |
|   | 28 сутки                  |                                   | 3,0±0,24                                   | 4,8±0,29                                    | 5,0±0,41                               |

Экстракт *F. hystrix* оказывает нормализующее влияние на темп желудочной секреции, кислото- и ферментообразующие функции желудка, при этом по эффективности незначительно уступает препарату сравнения – плантаглюциду. Так, на 14 сутки наблюдения у животных I и II опытных групп темп желудочной секреции выше контрольного значения на 39% и 48%, на 28 сутки – на 20% и 22% соответственно. Биохимический анализ желудочно-го сока показал, что у животных, принимавших экстракт *F. hystrix* и план-

таглюцид, общая кислотность на 14 сутки наблюдения выше таковой в контроле на 27% и 32%, на 28 сутки – на 18% и 26% соответственно. Учитывая, что нормализация кислотности происходит на фоне увеличения темпа желудочной секреции, показатель дебит-час НСI в опытных группах на 14 сутки в среднем в 2,0 раза выше такового значения в контрольной группе, на 28 сутки – на 44% и 56% соответственно.

Увеличение в желудочном соке животных на 14 и 28 сутки наблюдения содержания пепсина на 30-38%, и, как следствие, дебит-часа пепсина – в 1,6 - 2,0 раза, по сравнению с аналогичными показателями контрольных животных, свидетельствует о нормализации ферментопродуцирующей функции желудка на фоне применения испытуемых средств (Таблица 4.6.1).

Результаты исследований, представленные в таблице 4.6.2, показывают, что на фоне введения желчи снижается моторно-эвакуаторная функция ЖКТ. В частности, степень прохождения метки у животных контрольной группы на 14 и 28 сутки наблюдения понижается на 18% и 52% соответственно, относительно показателя интактных животных. На фоне использования экстракта *F. hystrix* моторно-эвакуаторная функция ЖКТ выше таковой в контроле на 18% и 85%, плантаглюцида – на 12% и 73% соответственно срокам наблюдения.

На 14 сутки эксперимента у животных контрольной и опытных групп при макроскопическом осмотре стенка желудка выглядела истонченной с выраженной слаженностью рельефа. При гистологическом исследовании обнаружены морфологические признаки «рефлюкс-гастрита», наиболее характерными из которых являются резко уплощенный покровный эпителий, расширение желудочных валиков, увеличение длины желудочных ямок, выраженная гиперплазия ямочного эпителия и появление в железах фокусов мукоидизации, что является компенсаторной реакцией СОЖ на негативное воздействие желчи.

Таблица 4.6.2. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* и плантаглюцида на моторно-эвакуаторную деятельность желудочно-кишечного тракта белых крыс при «рефлюкс-гастрите»

| Группы животных  | Показатели          |                                       |                              |
|--|---------------------|---------------------------------------|------------------------------|
|  | Длина кишечника, см | Длина заполненной части кишечника, см | Степень прохождения метки, % |
| Интактная ( $H_2O$ ), n=8                              | 139,4±4,44          | 69,4±2,90                             | 50,4±3,24                    |
| 14 сутки   |                     |                                       |                              |
| Контрольная (желчь + $H_2O$ ), n=6                     | 133,0±5,23          | 52,7±2,86                             | 39,6±1,89                    |
| Опытная I (желчь + <i>F. hystrix</i> , 200 мг/кг), n=6 | 134,3±1,37          | 63,0±6,72                             | 46,7±4,62                    |
| Опытная II (желчь + плантаглюцид, 300 мг/кг), n=6      | 135,3±2,86          | 59,8±5,02                             | 44,3±4,01                    |
| 21 сутки   |                     |                                       |                              |
| Контрольная (желчь + $H_2O$ ), n=6                     | 139,3±1,81          | 33,7±5,73                             | 24,1±3,89                    |
| Опытная I (желчь + <i>F. hystrix</i> , 200 мг/кг), n=8 | 139,3±4,14          | 62,0±1,18                             | 44,7±1,67                    |
| Опытная II (желчь + плантаглюцид, 300 мг/кг), n=6      | 141,0±4,48          | 59,3±6,60                             | 41,7±3,35                    |

При гистологическом исследовании в СОЖ контрольных крыс выявляли резко уплощенный покровный эпителий, насыщенный РНК и почти не содержащий слизи, имеющий вид узкой апикальной каймы. Желудочные валики расширены, а желудочные ямки углублены и извиты. Эпителиоциты ямочного эпителия подвержены дистрофическим изменениям, приобретали кубическую форму или уплощены; отмечали кариопикноз; в цитоплазме выявляли ШИК-позитивный материал, указывающий на гиперсекрецию слизи (Рисунок 4.6.1А). На уровне валиков местами встречали микроэрозии, обра зующиеся в результате некроза и десквамации эпителиальных клеток с поверхности СО. В эпителии шеечного отдела СОЖ наблюдали большое количество пролиферирующих клеток. В собственной пластинке СОЖ на уровне валиков обнаруживали выраженную инфильтрацию из лимфоцитов и плазмоцитов с небольшой примесью полиморфноядерных лейкоцитов. Сосудистые расстройства характеризовались отеком, краевым стоянием лейкоцитов и сладж-феноменом в просветах сосудов микроциркуляторного русла. При окраске толуидиновым синим гистологических срезов животных контроль-

ной группы в синий цвет интенсивно прокрашивались только ямочный эпителий и эпителиоциты шеек и дна фундальных желез (Рисунок 4.6.2А), что соответствует локализации муцина в СОЖ.

У крыс, получавших плантаглюцид в дозе 300 мг/кг, так же, как и у животных контрольной группы, покровный эпителий резко уплощен и базофилен, желудочные валики и ямки соответственно слегка расширены и удлинены. Ямочные эпителиоциты подвержены дистрофическим изменениям; ШИК-позитивные соединения наблюдали в апикальной части цитоплазмы (Рисунок 4.6.1Б). В отличие от контроля единично выявляли поверхностные микроэрозии, при этом на дне ямок отмечали значительное количество пролиферирующих клеток. По периферии микроэрозий сосуды микроциркуляторного русла полнокровны, в просветах единичных сосудов наблюдали краевое стояние лейкоцитов и сладж-феномен. Мукоид выявляется не только в клетках ямочного эпителия, шеек и дна фундальных желез, но и частично в их телях (Рисунок 4.6.2 Б).

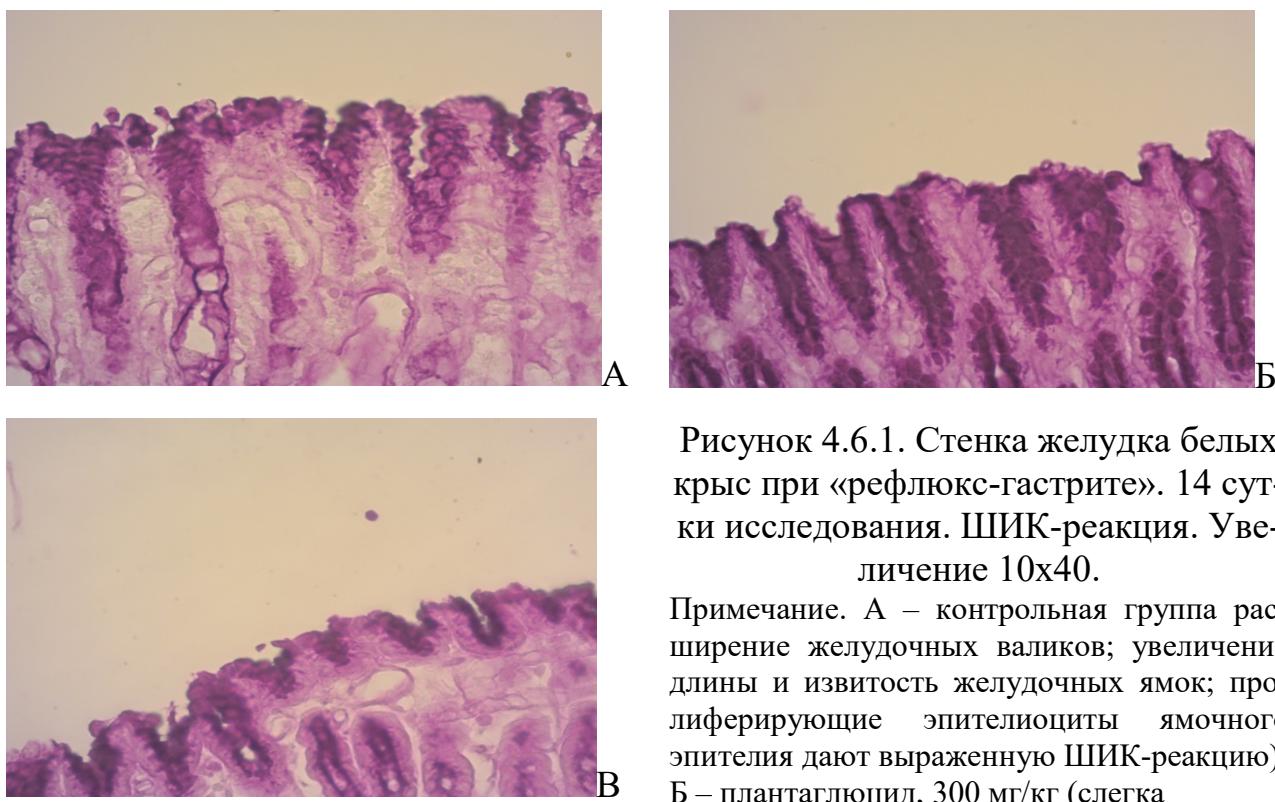
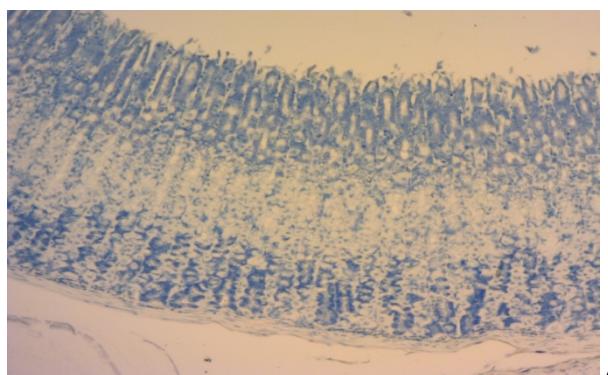


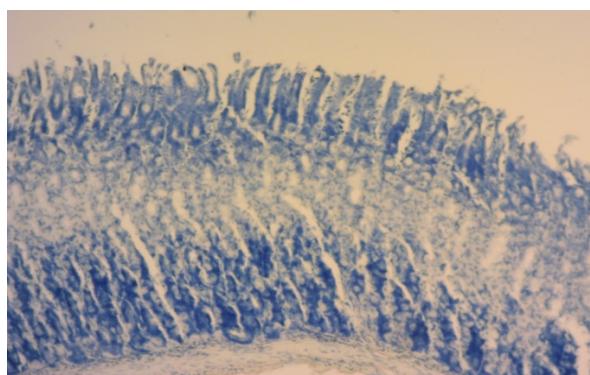
Рисунок 4.6.1. Стенка желудка белых крыс при «рефлюкс-гастрите». 14 сутки исследования. ШИК-реакция. Увеличение 10x40.

Примечание. А – контрольная группа (расширение желудочных валиков; увеличение длины и извивость желудочных ямок; пролиферирующие эпителиоциты ямочного эпителия дают выраженную ШИК-реакцию); Б – плантаглюцид, 300 мг/кг (слегка заметное расширение желудочных валиков и увеличение длины желудочных ямок); В – экстракт *F. hystrix*, 200 мг/кг (сохраняется отек желудочных валиков; желудочные ямки обычной формы, не глубокие; апикальная часть ямочного эпителия дает выраженную ШИК-реакцию).

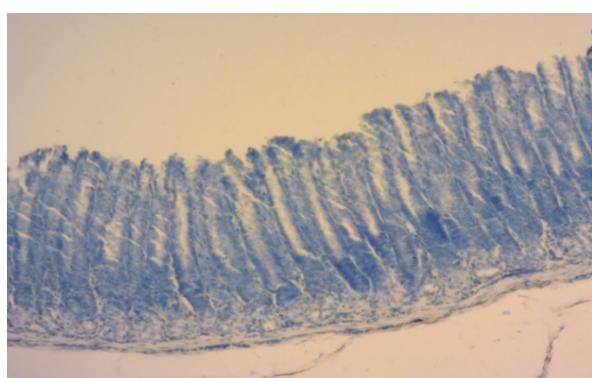
Гистологические исследования показали, что у животных, получавших экстракт *F. hystrix*, морфологические признаки, характерные для «рефлюкс-гастрита», менее выражены, чем в контроле. Покровный эпителий приближается к кубическому, желудочные валики принимают нормальное строение, глубина желудочных ямок укорачивается. В эпителиоцитах ямок дистрофические изменения выражаются лишь помутнением цитоплазмы и гиперхромией ядер. ШИК-позитивный материал над ядрами хорошо выражен (Рисунок 4.6.1В). В ямочном эпителии количество пролиферирующих клеток минимальное. Микроэрозии встречаются изредка. В собственной пластинке СО на уровне валиков лимфоплазмоцитарная инфильтрация незначительная. Со-судистые расстройства представлены отеком и стазом эритроцитов. У животных данной опытной группы мукоид, при окраске толуидиновым синим, выявляется как в покровно-ямочных эпителиоцитах, так и клетках фундальных желез, что является компенсаторной реакцией СО на хроническое повреждение (Рисунок 4.6.2В).



А



Б



В

Рисунок 4.6.2. Стенка желудка белых крыс при «рефлюкс-гастрите». 14 сутки исследования. Увеличение 10x10. Окраска толуидиновым синим. Примечание. А – контрольная группа (ямочный эпителий и эпителиоциты шеек и дна фундальных желез окрашены в синий цвет). Б – плантаглюцид, 300 мг/кг (мукоид выявляется как в ямочном эпителии, так и в эпителиоцитах шеек, дна и частично в клетках тела фундальных желез). В – *F. hystrix*, 200 мг/кг (мукоид выявляется как в ямочном эпителии, так и во всех эпителиоцитах фундальных желез).

На 28 сутки эксперимента у животных контрольной группы СОЖ бледно-розового цвета, имеет умеренную складчатость. Гистологические исследования показали, что наблюдаемая на 14 сутки картина поверхностного эрозивного гастрита дополняется пролиферацией гладкомышечных клеток в собственной пластинке на фоне умеренного воспаления. У животных контрольной группы строма СОЖ отечна и полнокровна, мышечная пластинка утолщена за счет гиперплазии гладкомышечных клеток. В поверхностных отделах собственной пластинки СОЖ сохраняется инфильтрат из лимфоцитов и плазмоцитов, реже – полиморфоядерных лейкоцитов, а в глубоких отделах – инфильтрация аналогичного клеточного состава носит более умеренный и диффузный характер. Сосуды микроциркуляторного русла имеют утолщенные стенки (Рисунок 4.6.3 А).

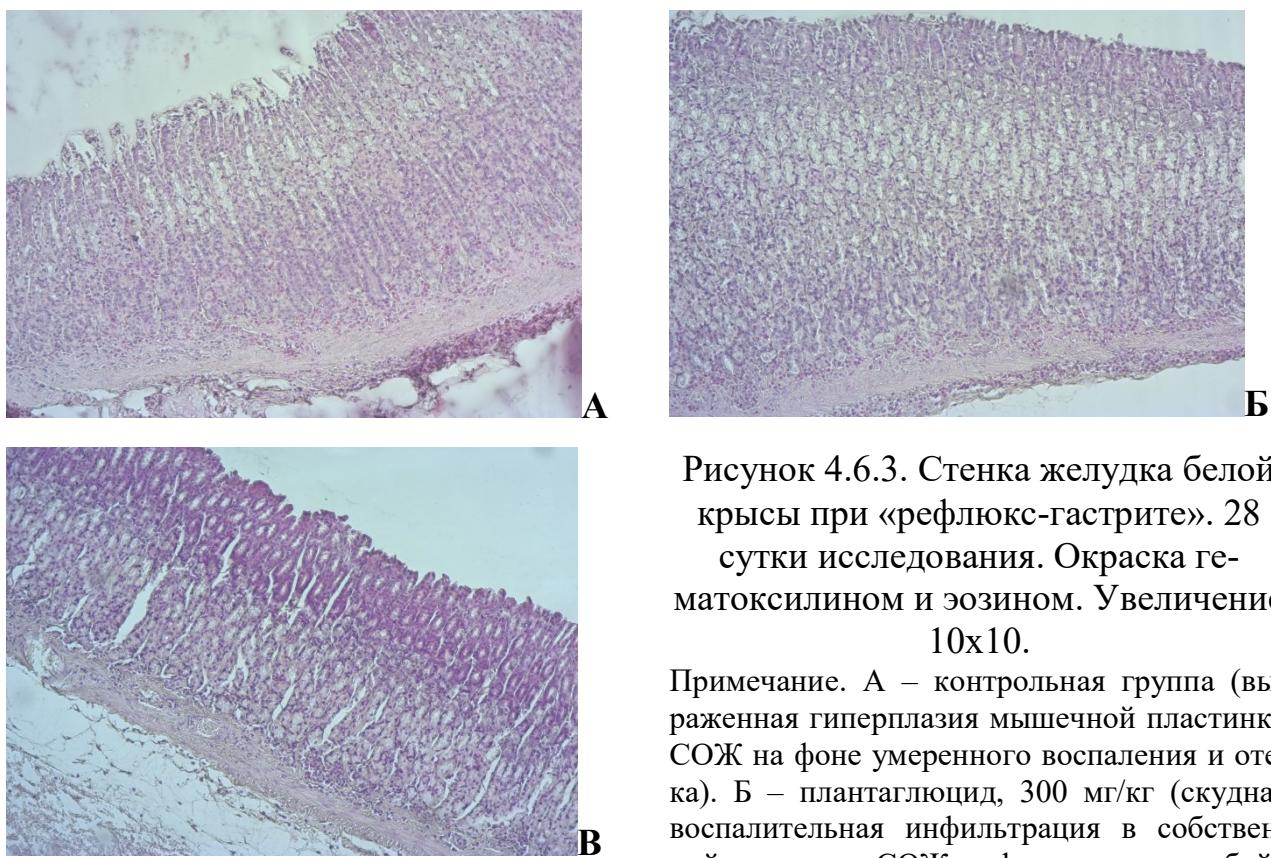


Рисунок 4.6.3. Стенка желудка белой крысы при «рефлюкс-гастрите». 28 сутки исследования. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 10x10.

Примечание. А – контрольная группа (выраженная гиперплазия мышечной пластинки СОЖ на фоне умеренного воспаления и отека). Б – плантаглюцид, 300 мг/кг (скучная воспалительная инфильтрация в собственной пластинке СОЖ на фоне отека и слабой гиперплазии мышечной пластинки СОЖ). В – экстракт *F. hystrix*, 200 мг/кг (незначительные воспалительные инфильтраты на уровне валиков, отек и полнокровие собственной пластинки СОЖ).

У животных, получавших плантаглюцид в дозе 300 мг/кг, также как в контрольной группе в глубоких отделах СОЖ выявляли скучную воспалительную инфильтрацию, представленную, главным образом, лимфоцитами и

плазмоцитами с небольшой примесью полиморфноядерных лейкоцитов (Рисунок 4.6.3 Б). Гиперплазия мышечной пластиинник СОЖ слабо выражена. Сосуды микроциркуляторного русла с утолщенными стенками отмечали редко.

Введение животным экстракта *F. hystrix* препятствует гиперплазии мышечной пластиинки СО и пролиферации гладкомышечных клеток в стенках сосудов микроциркуляторного русла. В отечной и полнокровной собственной пластиинке СОЖ воспалительная инфильтрация носит очаговый характер и преимущественно выявляется на уровне валиков в виде незначительных лимфоплазмоцитарных инфильтратов.

Как следует из данных, приведенных в таблице 4.6.3, морфофункциональные изменения в СОЖ у животных контрольной группы, сопровождаются выраженной индукцией процессов СРО биомакромолекул и снижением активности ферментов АОС организма. В частности, об этом свидетельствует двукратное увеличение в крови уровня МДА, а также снижение активности ключевых ферментов АОС – каталазы (на 26% и 34%) и СОД (на 28% и 42% соответственно на 14 и 28 сутки эксперимента) по сравнению с данными у животных интактной группы. Существенное снижение содержания GSH (на 26%) в крови у животных контрольной группы наблюдали на 28 сутки эксперимента.

Курсовое введение животным экстракта *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг способствует снижению выраженности окислительного стресса, вызванного введением медицинской желчи. Так, на 14 и 28 сутки исследования содержание МДА в сыворотке крови животных опытной группы снижается на 17% и 25% соответственно по сравнению с контрольными показателями. У животных, получавших испытуемый экстракт, активность каталазы на 14 и 28 сутки выше на 16% и 27% соответственно, активность СОД – в среднем на 33% по сравнению с данными у контрольных животных. Содержание GSH в крови животных опытной группы на 28 сутки выше на 19% показателя крыс контрольной группы.

Таблица 4.6.3. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* и плантаглюцида на процессы перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы организма у белых крыс при «рефлюкс-гастрите»

| Показатели          | Сроки ис-следова-ния, сутки | Группы животных                   |   |   |   |
|---------------------|-----------------------------|-----------------------------------|---|---|---|
|                     |                             | Интактная (H <sub>2</sub> O), n=8 | Контрольная (желчь + H <sub>2</sub> O), n=8 | Опытная I (желчь + <i>F. hystrix</i> ), n=8 | Опытная II) (желчь + плантаглюцид), n=8 |
| МДА, мкмоль/л       | 14                          | 5,5±0,56                          | 12,4±0,50                                   | 9,4±0,83                                    | 10,1±0,27                               |
|                     | 28                          |                                   | 11,7±0,84                                   | 8,2±0,61                                    | 8,4±0,86                                |
| Катализаза, мккат/л | 14                          | 6,2±0,32                          | 4,6±0,37                                    | 5,3±0,22                                    | 5,2±0,22                                |
|                     | 28                          |                                   | 3,8±1,30                                    | 5,2±0,15                                    | 5,1±0,43                                |
| SOD, усл.ед.        | 14                          | 3,7±0,14                          | 2,2±0,12                                    | 2,9±0,18*                                   | 2,9±0,13*                               |
|                     | 28                          |                                   | 1,8±0,10                                    | 2,7±0,14*                                   | 2,6±0,22*                               |
| GSH, мкмоль/л       | 14                          | 1220,0±93,60                      | 960,2±64,32                                 | 1102,1±47,94                                | 1082,2±32,46                            |
|                     | 28                          |                                   | 920,1±73,81                                 | 1091,2±31,23                                | 1012,0±42,12                            |

Таким образом, экстракт *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг на фоне «рефлюкс-гастрита» оказывает гастропротективное действие, ограничивая ульцерогенное действие желчи и стимулируя процессы дифференцировки специализированных клеток в СОЖ, тем самым нормализуя темп желудочной секреции, кислото- и ферментообразующие функции желудка, а также моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ.

#### 4.7. Фармакотерапевтическая эффективность экстракта сухого *Ferulopsis hystrix* при хронической ацетатной язве желудка

Эксперименты проведены на белых крысах линии *Wistar* обоего пола массой 200-220 г. Перед началом экспериментов животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, были распределены на четыре группы с учетом принципа рандомизации: интактная, контрольная и две опытные. Хроническую ацетатную язву моделировали по методу С.И. Буданцева (1973). Водный раствор экстракта *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг вводили животным I опытной группы внутрижелудочно, начиная со дня индуцирования яз-

вы, в течение 28 суток. Животные II опытной группы получали в аналогичном режиме плантаглюцид в дозе 300 мг/кг, интактной и контрольной групп – в эквивалентном объеме воду очищенную. Морфофункциональное состояние желудка исследовали на 7, 14 и 28 сутки от начала индуцирования язвы. Для оценки влияния исследуемых средств на кислото- и ферментообразующую функции желудка за 3 часа до забоя производили лигирование пилорического отдела желудка наркотизированных животных (натрий тиопентал, 42 мг/кг). Определяли объем часовой продукции желудочного сока, общую кислотность, содержание пепсина с помощью унифицированных методов [43]; на основании полученных данных рассчитывали дебит-час HCL и дебит-час пепсина. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, ШИК-реакцией, альциановым синим и по Массону. В сыворотке крови животных определяли концентрацию МДА [43] и активность каталазы [48], в крови – содержание GSH [221], в эритроцитах – активность SOD [63].

Результаты исследований показали, что на 7 сутки наблюдения у 100% животных контрольной группы при макроскопическом осмотре в стенке желудка развиваются язвы окружлой формы, дно которых имеет серо-желтый цвет. Складки СОЖ по периферии язв утолщены и конвергировали к их краям. Площадь язевного дефекта варьирует от 0,5 до 1,2 см<sup>2</sup> (Рисунок 4.7.1). На 14 сутки наблюдения язвенные дефекты сохраняются у всех животных контрольной группы; площадь их двукратно уменьшается относительно 7 суток. На 28 сутки эксперимента язвенные дефекты отмечали у 20 % животных контрольной группы. У большинства животных на месте язевного дефекта наблюдали вновь образованную СО, имеющую белесоватый вид.

Установлено, что введение животным экстракта *F. hystrix* и плантаглюцида оказывает выраженный антиульцерогенный эффект на модели хронической ацетатной язвы, снижая площадь язвенных деструкций (Рисунок 4.7.1). На 7 сутки наблюдения площадь язевного дефекта у животных I и II опытных групп ниже на 33% и 25%, на 14 сутки – на 40% и 27% соответственно таковой у животных контрольной группы.

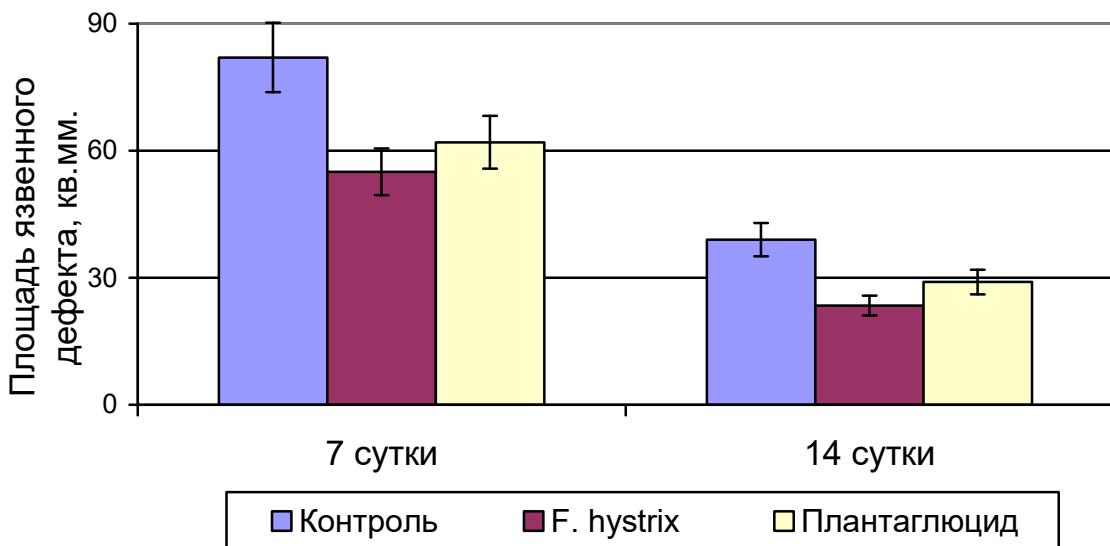
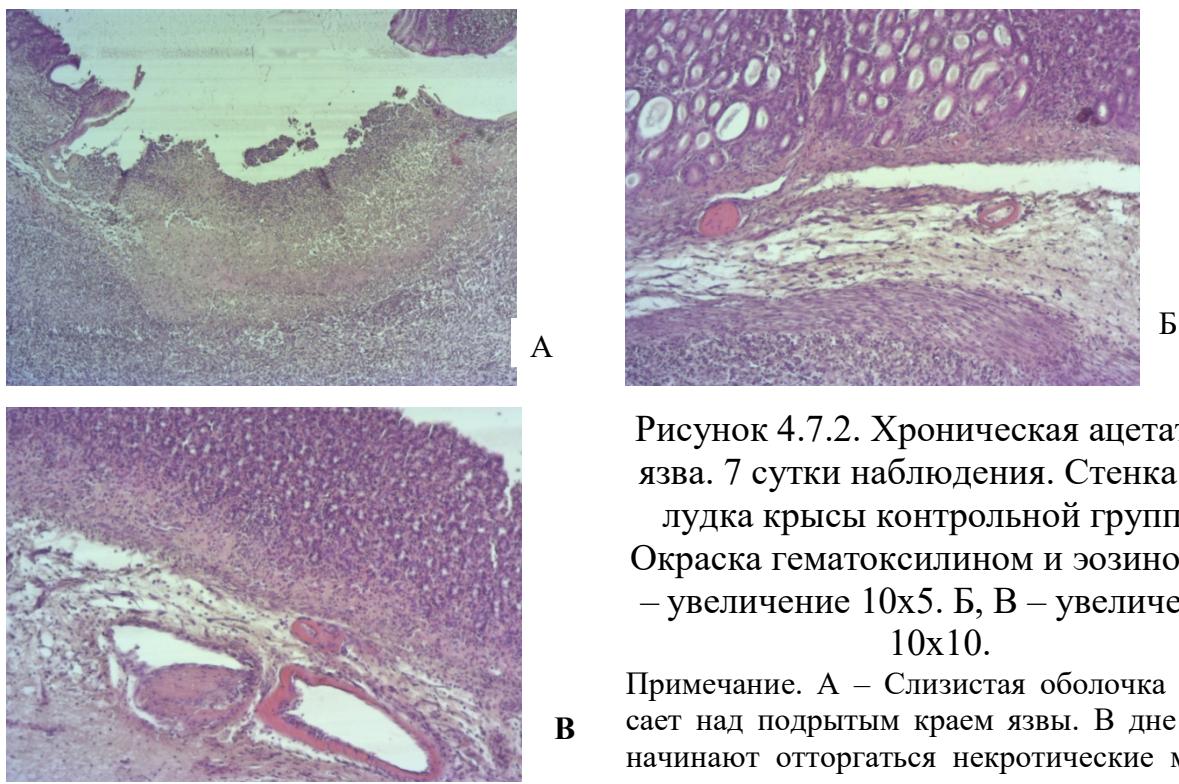


Рисунок 4.7.1. Влияние экстракта сухого *F. hystrich* и плантаглюцида на размеры язвенного дефекта в стенке желудка белых крыс при хронической ацетатной язве.

Гистологические исследования показали, что на 7 сутки эксперимента характер микроскопических изменений не имеет резкого отличия в контрольной и опытных группах. В язвенном дефекте выявляли 4 зоны: экссудации, фибриноидного некроза, грануляционной ткани и рубца. Зона экссудации представлена некротическими массами клеточного детрита; зона фибриноидного некроза разделена на 2 слоя – поверхностный рыхлый и глубокий компактный. Непосредственно под компактным слоем фибриноидного некроза наблюдали молодую грануляционную ткань с обилием полиморфно-ядерных лейкоцитов, макрофагов, лимфоцитов, пролиферирующих фибробластов и эндотелиальных клеток. Молодая грануляционная ткань содержит большое количество, хаотично расположенных, тонкостенных сосудов капиллярного типа. В более глубоких слоях грануляционной ткани ориентация коллагеновых волокон преимущественно горизонтальная, одновременно происходит дифференцировка новообразованных сосудов и клеток, в частности фибробластов. Зона рубца слабо выражена, что характерно для данных сроков, так как процесс созревания грануляционной ткани еще не завершился (Рисунок 4.7.2А). В сохранившейся СОЖ, расположенной около язвы, отме-

чали структурные изменения, характерные для хронического атрофического гастрита.



Поверхностный слой фибринOIDного некроза густо инфильтрирован лейкоцитами и макрофагами, глубокий - имеет вид прерывистой, компактной эозинофильной узкой полосы. В грануляционной ткани пролиферация фибробластов и эндотелиоцитов с новообразованием сосудов. Б – В подслизистой основе сосуды микроциркуляторного русла подвержены циркулярному фибринOIDному некрозу, стенки гомогенизированы, пропитаны белками плазмы, клеточных элементов в них нет. Венула полностью обтурирована «свежим» тромбом. В – В сосудах периульцерозной зоны картина циркулярного фибринOIDного некроза, эндо-, мезо- и периваскулита с утолщением интимы одной из артерий и наличием в ней организованного тромба, который выстлан эндотелиальными клетками и суживает просвет артерии до 60%.

При этом в зоне и вблизи язвенного дефекта обнаруживали кровеносные сосуды с фибринOIDным некрозом стенок, тромбозом и воспалительной инфильтрацией. Данные структурные изменения являются вторичными и способствуют нарушению кровоснабжения пораженных участков, последовательно затрудняют заживление язвенных дефектов и определяют рецидивирующее их течение. Так, у животных контрольной группы вблизи язвенного дефекта фибринOIDный некроз повреждает все слои стенок сосудов; вследствие разрушения эндотелия образуется «свежеобразованные» обтури-

рующие тромбы. Воспалительная инфильтрация в сосудах сопровождается картиной эндо-, мезо- и периваскулита (Рисунок 4.7.2 Б, В).

У животных, получавших плантаглюцид в дозе 300 мг/кг, фибринOIDНЫЙ некроз стенок сосудов носит сегментарный характер, а тромбоз – преимущественно пристеночный. В интиме сосудов наблюдали «свежие» и организованные тромбы, а в меди и адвентии – лимфогистиоцитарные инфильтраты (Рисунок 4.7.3 А, Б).

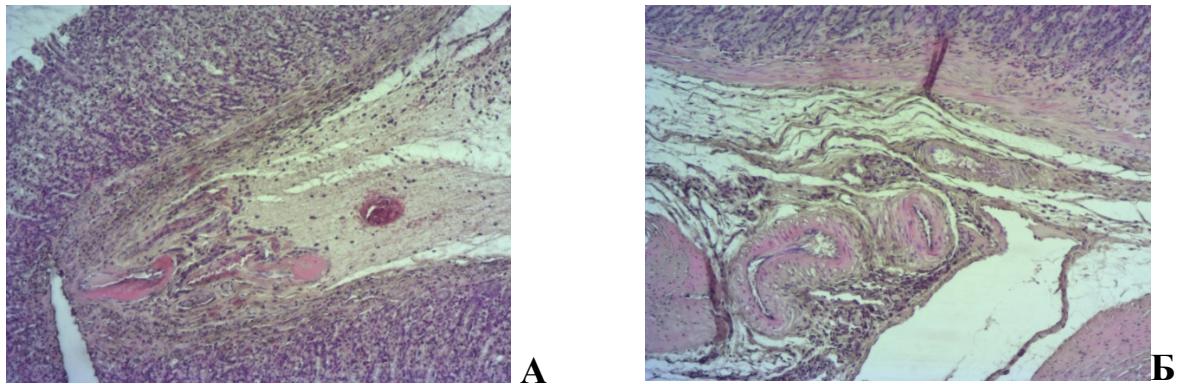


Рисунок 4.7.3. Хроническая ацетатная язва. 7 сутки наблюдения. Стенка желудка крысы, получавшей плантаглюцид в дозе 300 мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 10x10.

Примечание. А, Б – В сосудах периульцерозной зоны, находящихся в состоянии дистонии, сегментарный фибринOIDНЫЙ некроз, интима локально утолщена, в толще ее виден пристеночный тромб организованный, выстланный клетками эндотелия и суживающий до 30% просвет артерий.

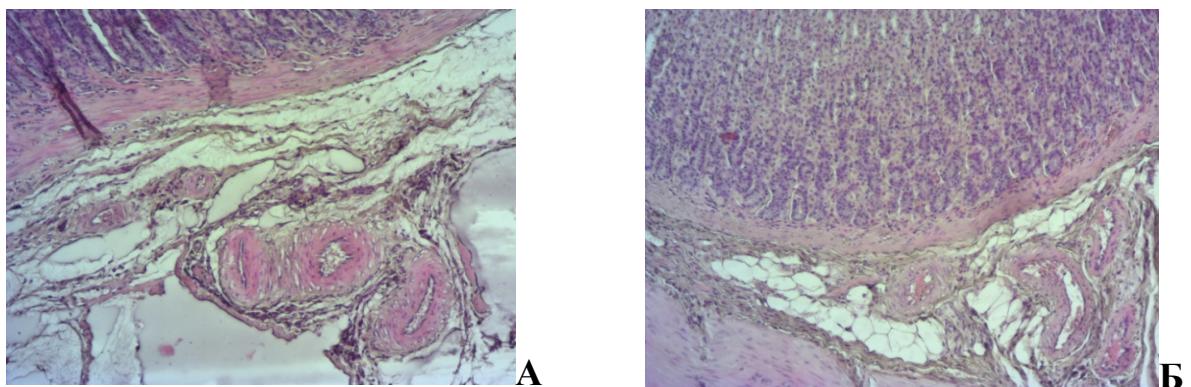


Рисунок 4.7.4. Хроническая ацетатная язва. 7 сутки наблюдения. Стенка желудка крыс, получавших экстракт сухой *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 10x10.

Примечание. А, Б – В периульцерозной зоне сосуды с явлениями периваскулярного отека и воспаления.

У животных, получавших экстракт сухой *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг, судистые изменения сопровождаются полнокровием сосудов с явлениями

периваскулярного отека и воспаления. ФибринOIDНЫЙ некроз стенок сосудов и тромбоз не обнаруживали (Рисунок 4.7.4 А, Б).

На 14 сутки эксперимента у животных всех экспериментальных групп наблюдали отторжение некротических масс, замещение фибринOIDа грануляционной тканью и эпителизацию язвенных дефектов, выражаящаяся в наползании уплощенных эпителиоцитов по поверхность грануляционной ткани, начиная с периферии к центру. При этом полной эпителизации дна язвенных дефектов не происходит ни в одной экспериментальной группе. У животных контрольной группы выявляли неполное отторжение некротических масс. Дно язвенных дефектов покрыто широким некротическим слоем, непосредственно под ним сохраняется тонкий слой фибринOIDа. Грануляционная ткань, граничащая с фибринOIDом, характеризуется наименьшей зрелостью и наибольшей степенью воспалительных проявлений. Эпителизация наблюдается только на периферии язвенных дефектов в виде наползания уплощенных эпителиоцитов по поверхности грануляционной ткани СОЖ, нависающей над язвенным дефектом (Рисунок 4.7.5 А). У животных, получавших плантаглюцид, на поверхности дна язв некротические массы сохранены тонким слоем. В поверхностных отделах грануляционной ткани, расположенной под некротическим слоем, определяли остатки фибринOIDа в виде петлистых тяжей, окруженных со всех сторон клеточными элементами. Полного отслоения некротических масс не происходит, в связи, с чем эпителий с краев язв прорастает под некротические массы (Рисунок 4.7.5 Б). В группе животных, получавших экстракт *F. hystrix*, дно язвы полностью очищено от некротических масс, фибринOID замещен грануляционной тканью. По поверхности грануляционной ткани эпителизация идет из краев язвы и доходит до периферии дна (Рисунок 4.7.5 В).

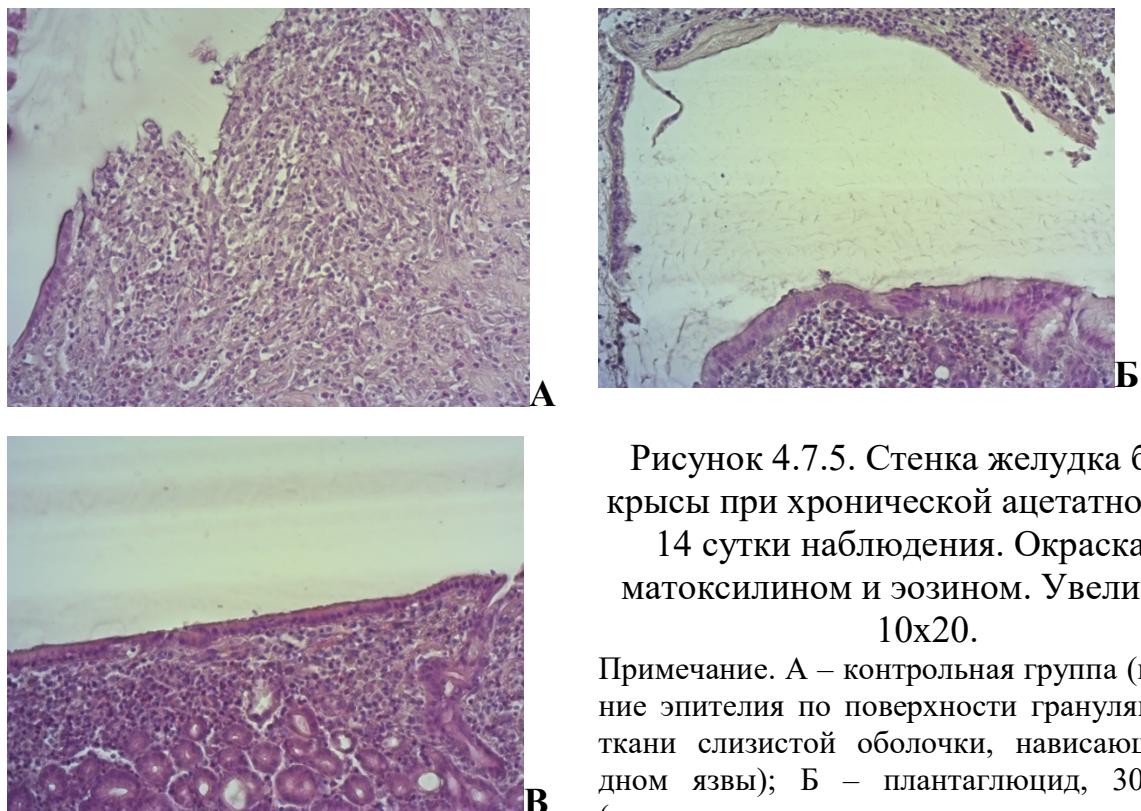


Рисунок 4.7.5. Стенка желудка белой крысы при хронической ацетатной язве. 14 сутки наблюдения. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 10x20.

Примечание. А – контрольная группа (наползание эпителия по поверхности грануляционной ткани слизистой оболочки, нависающей над дном язвы); Б – плантаглюцид, 300 мг/кг (уплощенные эпителиоциты прорастают под некротические массы клеточного детрита); В – экстракт *F. hystrix*, 200 мг/кг (эпителиализация грануляционной ткани периферии дна язвы).

Гистологические исследования показали, что на 28 сутки эксперимента вся поверхность язвы покрыта новообразованной СОЖ, имеющей более примитивное строение в отличие от нормального строения СО. По мнению Л.И. Аруина [6], такое качество восстановления морфологической структуры, пораженной СО, считается оптимальным.

У животных контрольной группы примитивная новообразованная СО покрыта недифференцированным однослойным эпителием, желудочные ямки глубокие, железы типа псевдопилорических, в ряде случаев мелкие и незрелые, в других – кистозно расширены, неправильной формы и различной величины. Строма СОЖ фиброзирована и в ней отсутствует мышечная пластина (Рисунок 4.7.6.А, Б). В рубцово-измененном дне язвы обнаруживали участки нестабильной зоны, характеризующиеся повышенной деструкцией фибробластов, разрыхлением и деструкцией коллагеновых волокон, повышением проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, что последова-

тельно ведет к усилению отека, воспалению и повторному формированию грануляционной ткани.

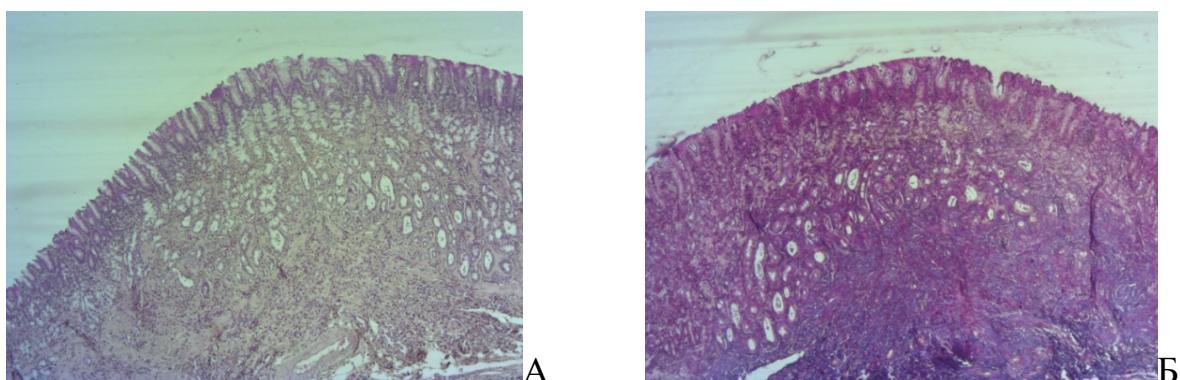


Рисунок 4.7.6. Хроническая ацетатная язва. Стенка желудка крысы контрольной группы. 28 сутки наблюдения.

Примечание. На поверхности дна язвенного дефекта новообразованная слизистая оболочка, состоящая из желез типа псевдопилорических. Строма фиброзированна. В рубцово-измененном дне язвы коллагеновые волокна окрашены в синий цвет. Отсутствует мышечная пластина. Увеличение 10x5. А – Окраска гематоксилином и эозином. Б – Окраска по Массону.

У животных, получавших плантаглюцид, в новообразованной СОЖ по сравнению с контролем фиброз собственной пластиинки выражен слабо, при этом отмечали частичную регенерацию мышечной пластиинки СО (Рисунок 4.7.7 А, Б). Участки нестабильной рубцовой зоны в дне язвы наблюдали реже, при этом отек и воспалительная инфильтрация сохраняются.

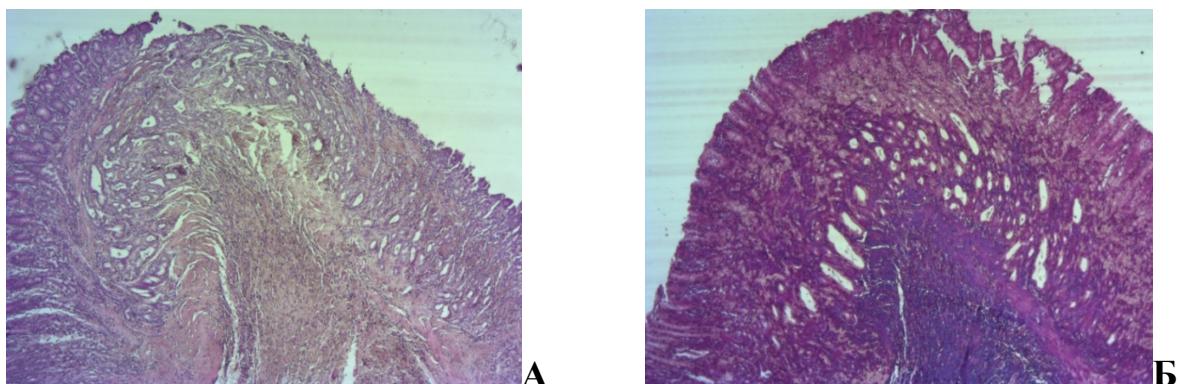


Рисунок 4.7.7. Хроническая ацетатная язва. 28 сутки наблюдения. Стенка желудка крысы, получавшей плантаглюцид в дозе 300 мг/кг.

Примечание. На границе новообразованной слизистой оболочки и послеязвенного рубца регенерация мышечной пластиинки слизистой полностью не завершилась. Увеличение 10x5. А – Окраска гематоксилином и эозином. Б – Окраска по Массону.

Курсовое введение животным экстракта *F. hystrix* способствует практически полному восстановлению структуры тканевых компонентов. В новообразованной СОЖ животных данной группы покровный эпителий полностью регенерировал; желудочные ямки укорочены, кистозно-расширенных желез значительно меньше, а псевдопилорических – больше, чем в группе животных, принимавших плантаглюцид. Фиброз собственной пластинки в отличие контрольной группы слабо выражен, мышечная пластинка СО восстанавливается без рубца. Дно язвенного дефекта представлено стабильным соединительнотканым рубцом, в котором преобладают горизонтально расположенные фибробласти и коллагеновые волокна; отсутствует зона капиллярных петель, стенки сосудов более толстые, уменьшена их проницаемость, при этом отек и воспалительная инфильтрация выражены в меньшей степени, чем в контроле (Рисунок 4.7.8 А, Б).

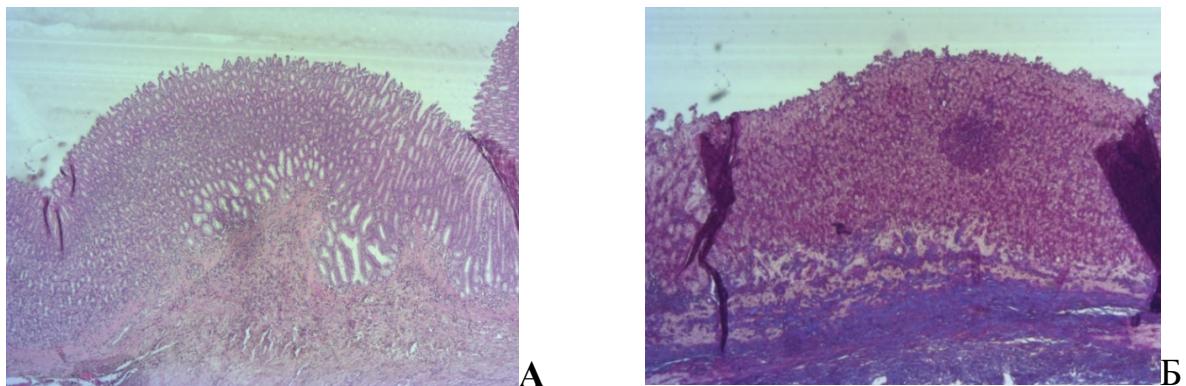


Рисунок 4.7.8 Хроническая ацетатная язва. 28 сутки наблюдения. Стенка желудка крысы, получавшей экстракт *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг.

Примечание. Новообразованная слизистая оболочка пилорического типа. Полное восстановление мышечной пластинки слизистой без рубца. Под ней расположен стабильный соединительнотканый рубец язвенного дефекта. Увеличение 10х5. А – Окраска гематоксалином и эозином. Б – Окраска по Массону.

Результаты, представленные на рисунках 4.7.9-4.7.11, свидетельствуют о том, что у животных контрольной группы на 7 сутки наблюдения дебит-час свободной HCL снижается в 4 раза, ферментативная активность пепсина – на 92%, а общая кислотность и дебит-час HCl – на 73% и 85%, соответственно по сравнению с данными у животных интактной группы. На 14 и 28 сутки

наблюдения нарушения кислото- и ферментообразующих функций желудка сохранялись.

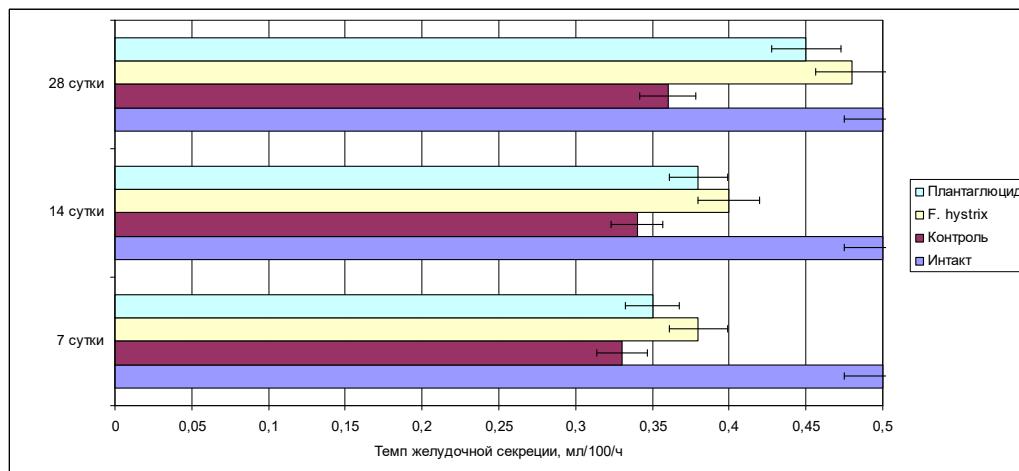


Рисунок 4.7.9. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* и плантаглюцида на темп желудочной секреции у белых крыс при хронической ацетатной язве.

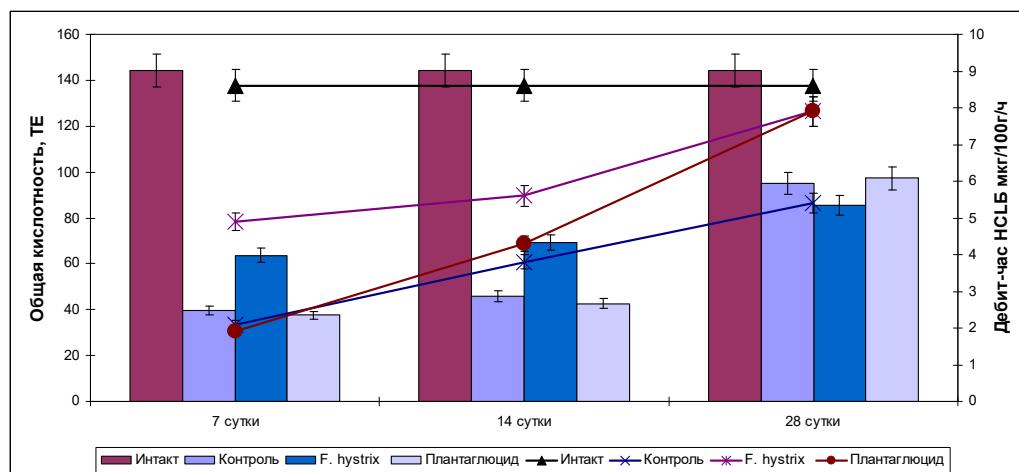


Рисунок 4.7.10. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* и плантаглюцида на кислотообразующую функцию желудка у белых крыс при хронической ацетатной язве.

Установлено, что введение животным *F. hystrix* оказывает выраженное гастропротекторное действие, препятствуя атрофии СОЖ и способствуя сохранению его секреторной активности. Так, на 7 сутки развития хронической ацетатной ЯЖ испытуемый экстракт способствует увеличению темпа желудочной секреции (Рисунок 4.7.9), общей кислотности и дебит-час HCl в 1,2; 1,6 и 1,5 раза соответственно (Рисунок 4.7.10), повышению содержания пепсина 1,3 раза (Рисунок 4.7.11) по сравнению с данными у животных контрольной группы.

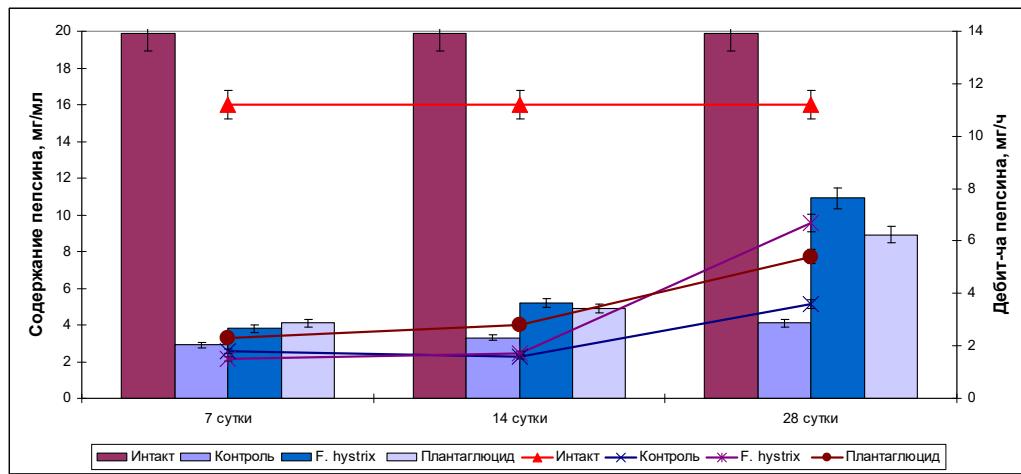


Рисунок 4.7.11. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* и плантаглюцида на ферментативную активность желудка у белых крыс при хронической ацетатной язве.

Начиная с 14 суток исследования под влиянием *F. hystrix* отмечается восстановление функциональной активности СОЖ. Так, в среднем темп желудочной секреции повышается на 18 % (Рисунок 4.7.9), общая кислотность и дебит-час HCl возрастают в 1,5 и 1,2 раза соответственно (Рисунок 4.7.10) по сравнению с показателями контрольных животных. На 28 сутки наблюдения общая кислотность HCl достоверно выше, чем таковая у животных контрольной группы, а такие показатели как дебит-час HCl и темп желудочной секреции достигают значения физиологической нормы. Наряду с этим, в группе животных, получавшей *F. hystrix*, выявляли достоверное повышение содержания и дебит-час пепсина в 3,6 и 4,6 раза соответственно по сравнению с таковым у животных контрольной группы (Рисунок 4.7.11).

Как следует из данных, представленных на рисунке 4.7.12, у контрольных животных на всех исследуемых сроках (7, 14 и 28 сутки) происходит усиление процессов ПОЛ, о чем свидетельствует увеличение уровня МДА в сыворотке крови соответственно в 2,1; 1,7 и 1,6 раза по сравнению с показателем животных интактной группы. Активация ПОЛ сопровождается угнетением АОС: активность SOD в эритроцитах снижается на 50%, 33% и 22%; содержание GSH – на 32%, 26% и 19% соответственно срокам исследования

относительно таковых показателей у интактных животных (Рисунок 4.7.13, 4.7.14). Наиболее выраженное трехкратное понижение активности каталазы в сыворотке крови относительно данных интактных животных отмечается на 14 сутки наблюдения (Рисунок 4.7.15).

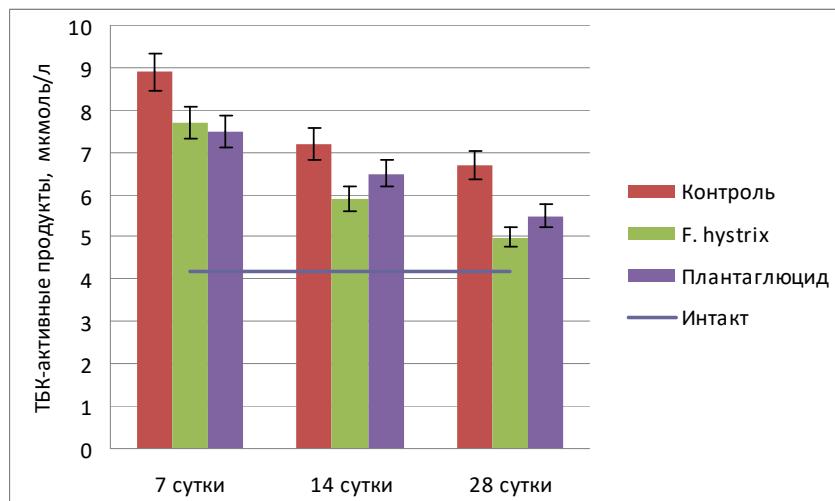


Рисунок 4.7.12. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* и плантағлюцида на содержание МДА в сыворотке крови белых крыс при хронической ацетатной язве.

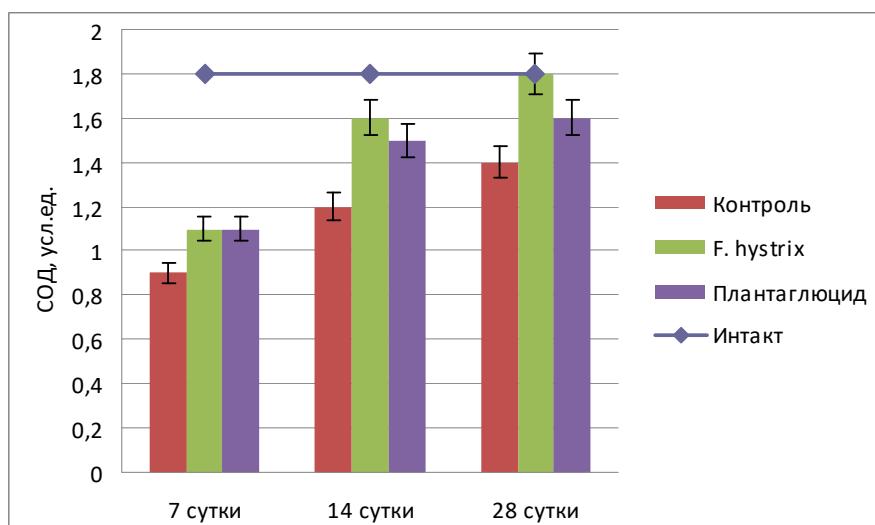


Рисунок 4.7.13. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* и плантағлюцида на активность SOD в эритроцитах белых крыс при хронической ацетатной язве.

У животных опытных групп, принимавших экстракт *F. hystrix* и плантағлюцид, в указанные сроки наблюдения отмечали менее выраженные при-

знаки оксидативного стресса: содержание МДА в сыворотке на 7 сутки наблюдения снижается в среднем на 20%, на 14 сутки – на 44% и 31% и на 28 сутки – в среднем на 16% относительно показателей контрольных животных (Рисунок 4.7.12). На фоне применения плантаглюцида активность SOD в эритроцитах повышается в среднем на 20% во все сроки наблюдения относительно показателей контрольных животных. Испытуемый экстракт усиливал активность данного фермента на 7 сутки исследования – на 20%, на 14 и 28 сутки – в среднем на 30% относительно данных контрольных животных (Рисунок 4.7.13). Введение плантаглюцида увеличивает активность каталазы в сыворотке крови на 31%, 26% и 24% по сравнению с таковой у контрольных животных соответственно срокам исследования. У животных I опытной группы активность каталазы во все сроки наблюдений в среднем выше на 32% данных в контрольной группе (Рисунок 4.7.15). Содержание GSH в крови крыс опытных групп на 14 сутки повышалось в среднем на 20% и на 28 сутки – на 17% по сравнению с таковыми у животных контрольной группы (Рисунок 4.7.14).

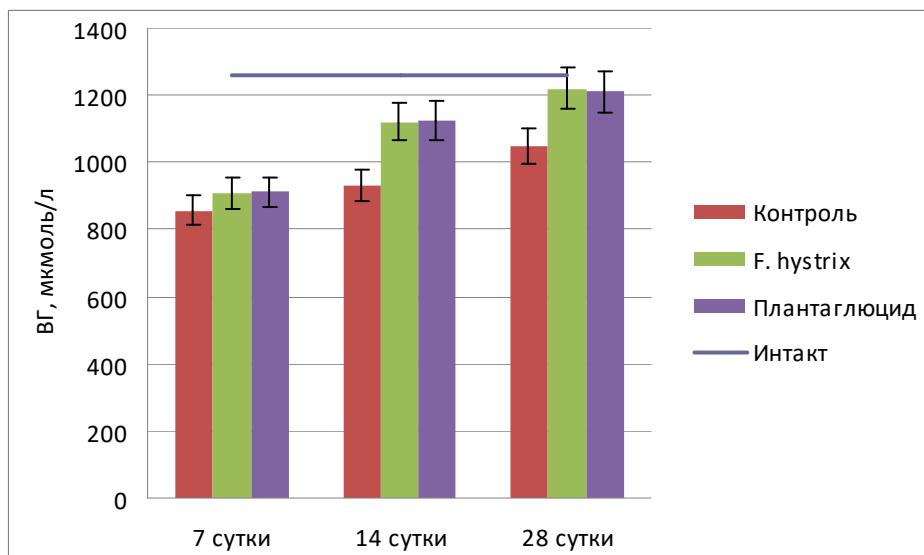


Рисунок 4.7.14. Влияние экстракта сухого *F. hystrix* и плантаглюцида на содержание GSH в крови белых крыс при хронической ацетатной язве.

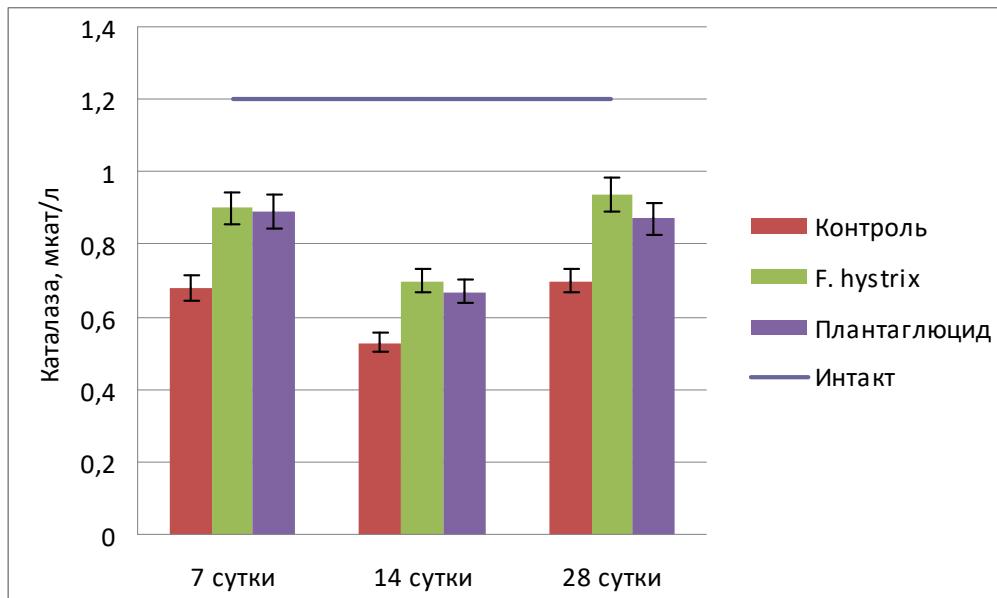


Рисунок 4.7.15. Влияние экстракта с корнями *F. hystrix* и плантаглюцида на активность каталазы в сыворотке крови белых крыс при хронической ацетатной язве.

Таким образом, экстракт *F. hystrix* обладает выраженной антиульцерогенной активностью при хронической ацетатной язве, ограничивая развитие дистрофических, некротических и воспалительных процессов в стенке желудка, способствуя созреванию грануляционной ткани, более ранней эпителизации язвенного дефекта и формированию железистого эпителия. Применение испытуемого экстракта на фоне хронической ацетатной язвы желудка стимулирует кислото- и ферментообразующую функции желудка.

## ГЛАВА 5. ГАСТРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КОРНЕВИЩ С КОРНЯМИ *FERULOPSIS HYSTRIX*

**5.1. Гастропротективное действие индивидуальных соединений, выделенных из корневищ с корнями *Ferulopsis hystrix*, при индометациновой гастропатии**

Экспериментальная работа выполнена на крысах-самцах линии *Wistar* с исходной массой 180-200 г. Перед началом экспериментов животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, были распределены на девять групп с учетом принципа рандомизации: интактная, контрольная и семь опытных. Животные I и II опытных групп получали скиммин в дозах 1 и 3 мг/кг, животные III и IV опытных групп – пеуценидин в дозах 16 и 48 мг/кг, животные V и VI опытных групп – арабиногалактан в дозах 10 и 30 мг/кг и животные VII опытной группы – плантаглюцид в дозе 300 мг/кг. Индивидуальные соединения и препарат сравнения вводили внутрижелудочно в течение 7 дней, последнее введение осуществляли за 1 час до использования ульцерогенного агента. Животные интактной и контрольной групп получали в аналогичном режиме воду очищенную. Индометациновую гастропатию моделировали путем однократного внутрижелудочного введения индометацина в дозе 60 мг/кг [8]. Через 6 часов после введения ульцерогенного агента проводили макроскопическое исследование стенки желудка. В СОЖ подсчитывали количество деструкций, которые подразделяли на точечные эрозии (1-2 мм), крупные эрозии (2-5 мм) и полосовидные эрозии ( $\geq 5$  мм). Для каждого вида повреждений подсчитывали индекс Паулса [8].

Результаты исследований, представленные в таблице 5.1.1, показывают, что кумарины – скиммин и пеуценидин на фоне индометациновой гастропатии оказывают более выраженное гастропротективное действие относительно арабиногалактана. Так, общее количество повреждений в СОЖ у животных I-IV опытных групп ниже в 2-3 раза показателя животных кон-

трольной группы, при этом в V и VI опытных группах данный показатель снижается лишь на 30%.

На фоне применения арабиногалактана в дозе 30 мг/кг у всех животных наблюдали точечные и крупные эрозии, а также у 2 из 8 животных – единичные полосовидные эрозии. При этом на фоне введения арабиногалактана в дозе 10 мг/кг количество крупных эрозий двукратно снижается ( $p<0,05$ ) относительно контроля. Увеличение дозы арабиногалактана до 30 мг/кг способствует снижению количества точечных эрозий (на 37%) относительно контроля. Также в VI опытной группе крупные эрозии отмечались у 6 животных из 8, индекс Паулса для них ниже на 28% контрольного показателя; полосовидные язвы не выявляли. Гастропротективный эффект арабиногалактана в дозе 30 мг/кг соответствует таковому препарата сравнения.

У животных, получавших кумарины во всех исследуемых дозах, точечные эрозии наблюдались у 100% животных, при этом индекс Паулса для них ниже на 22-48% контрольного показателя. Минимальное количество точечных эрозий и соответственно индекс Паулса для них отмечали у животных, получавших скиммин в дозе 3 мг/кг. При этом крупные эрозии наблюдали у 6 из 8 животных, получавших скиммин в дозе 3 мг/кг и пеуценидин в дозе 48 мг/кг (II и IV опытные группы), против 2 и 4 животных соответственно в I и III опытных группах. Количество крупных эрозий у животных, получавших скиммин в дозе 1 мг/кг и пеуценидин в дозе 16 мг/кг, ниже в 8,0 раз показателя контрольных животных, у животных II и IV опытных групп – соответственно в 2,7 и 2,0 раза.

Введение животным пеуценидина ограничивает развитие полосовидных эрозий в СОЖ: ни у одного животного III и IV опытных групп их не выявляли. Единичные полосовидные язвы отмечали у 3 и 4 животных из 8 соответственно в I и II опытных группах. На фоне введения скиммина в дозах 1 и 3 мг/кг индекс Паулса для полосовидных язв ниже в 6,7 и 4,0 раза такового показателя в контроле.

Таблица 5.1.1. – Влияние индивидуальных соединений, выделенных из корневищ с корнями *Ferulopsis hystrix*, на выраженность деструктивных процессов в слизистой оболочке желудка белых крыс при индометациновой гастропатии

| Показатели                              | Группы животных                                   |   |   |   |   |  |  |  |
|---|---|---|---|---|---|--|--|--|
|   | Контрольная (индометацин + H <sub>2</sub> O), n=8 | Опытная 1 (индометацин + скиммин, 1 мг/кг), n=8 | Опытная 2 (индометацин + скиммин, 3 мг/кг), n=8 | Опытная 3 (индометацин + пеуценидин, 16 мг/кг), n=8 | Опытная 4 (индометацин + пеуценидин, 48 мг/кг), n=8 | Опытная 5 (индометацин + арабиногалактан, 10 мг/кг), n=8 | Опытная 6 (индометацин + арабиногалактан, 30 мг/кг), n=8 | Опытная 7 (индометацин + плантаглюцид, 300 мг/кг), n=8 |
| Общее количество деструкций, Me (Q1-Q3) | 13 (10-14,5)                                      | 5,5 (3-6,5)<br>p≤0,01                           | 4 (2,5-7,5)<br>p≤0,01                           | 5 (1,5-9)<br>p≤0,01                                 | 6 (4-8)<br>p≤0,01                                   | 9 (6,5-11)   | 9(5,5-9)<br>p≤0,05                                       | 7(5-9,5)<br>p≤0,01                                     |
| Точечные эрозии (1-2 мм)                |   |   |   |   |   |  |  |  |
| Частота встречаемости, %                | 100   | 100   | 100   | 100   | 100   | 100  | 100  | 100  |
| Количество деструкций, Me (Q1-Q3)       | 6(3,5-9)  | 4,5 (2-8)                                       | 2,5 (1,5-5)<br>p≤0,05                           | 4,5(1,5-7,5)  | 4(1,5-7)  | 6,5(5-8)   | 3,8±0,27   | 5(3-6,5)   |
| Индекс Паулса                           | 6,3   | 4,9   | 3,3   | 4,5   | 4,3   | 6,5  | 3,8  | 4,8  |
| Крупные эрозии (2-5 мм)                 |   |   |   |   |   |  |  |  |
| Частота встречаемости, %                | 100   | 25*   | 75  | 50<br>p≤0,05  | 75  | 100  | 75   | 75   |
| Количество деструкций, Me (Q1-Q3)       | 4(3-5)  | 0(0-1)<br>p≤0,01                                | 1,5 (0,5-2)<br>p≤0,01                           | 0,5 (0-1,5)<br>p≤0,01                               | 2(1-2,5)<br>p≤0,01                                  | 2 (1,5-3)<br>p≤0,05                                      | 4,5 (2-5,5)  | 3(1-4)<br>p≤0,05                                       |
| Индекс Паулса                           | 4,0   | 0,125   | 0,975   | 0,375   | 1,3   | 2,3  | 2,9  | 1,9  |
| Полосовидные эрозии (≥5 мм)             |   |   |   |   |   |  |  |  |
| Частота встречаемости, %                | 50  | 37,5  | 50  | 0<br>p≤0,05   | 0<br>p≤0,05   | 25   | 0<br>p≤0,05  | 0<br>p≤0,05  |
| Количество деструкций, Me (Q1-Q3)       | 2,0±0,71<br>2(0-3)                                | 0,4±0,22<br>0(0-1)                              | 0,5±0,24<br>0,5(0-1)                            |   |   | 0(0-0,5)   |  |  |
| Индекс Паулса                           | 1,0   | 0,15  | 0,25  |   |   | 0,06   |  |  |

Таким образом, выделенные из корней и корневищ *F. hystrix* индивидуальные соединения проявляют гастропротективное действие на фоне индометациновой гастропатии. Наиболее выраженный гастропротективный эффект оказывают скиммин в дозе 1 мг/кг и пеуценидин в дозах 1 и 3 мг/кг, способствуя ограничению развития выраженных эрозивно-некротических процессов в СОЖ.

## 5.2. Гастропротективное действие индивидуальных соединений, выделенных из корневищ с корнями *Ferulopsis hystrrix*, при стероидной гастропатии

Экспериментальная работа выполнена на 64 крысах-самцах линии *Wistar* с исходной массой 180-200 г. Животные были разделены на 8 групп: интактная, контрольная и шесть опытных. Животные I и II опытных групп получали скиммин в дозах 1 и 3 мг/кг, животные III и IV опытных групп – пеуценидин в дозах 16 и 48 мг/кг, животные V и VI опытных групп – арабигалактан в дозах 10 и 30 мг/кг. Индивидуальные соединения вводили животным внутрижелудочно в течение 7 дней, последний раз – за 1 час до использования ульцерогенного агента. Животные интактной и контрольной групп получали в аналогичном режиме воду очищенную. Стероидную гастропатию моделировали путем однократного внутрижелудочного введения животным преднизолона в дозе 20 мг/кг в 80% этаноле. Через 24 часа после введения преднизолона проводили макро- и микроскопическое исследование стенки желудка. В СОЖ подсчитывали количество деструкций, которые подразделяли на точечные эрозии (1-2 мм), крупные эрозии (2-5 мм) и полосо-видные эрозии ( $\geq 5$  мм). Для каждого вида повреждений подсчитывали индекс Паулса [8].

Установлено, что введение животным индивидуальных соединений, выделенных из *F. hystrix*, ограничивает развитие эрозивно-некротических процессов в СОЖ на фоне применения преднизолона (Таблица 5.2.1). У животных всех опытных групп, за исключением второй, общее количество де-

структур в СОЖ ниже в среднем в 2,0 раза ( $p<0,01$ ) показателя контрольных животных. Использование скиммина в дозе 3 мг/кг (II опытная группа) снижает данный показатель лишь на 21% относительно контроля. У 6 животных из 8 в данной опытной группе отмечали крупные эрозии и у 2 животных – полосовидные эрозии. При этом индекс Паулса для них ниже на 53 и 78% такового в контроле.

Точечные эрозии отмечали у 100% животных I-V опытных групп; индекс Паулса для них в среднем ниже на 30% показателя контрольных животных. В VI опытной группе только у 6 из 8 животных, принимавших арабиногалактан в дозе 30 мг/кг, наблюдали точечные эрозии; индекс Паулса для них ниже на 76% такового в контроле. При этом введение арабиногалактана в исследуемых дозах не способствует ограничению развития обширных эрозивно-некротических процессов в СОЖ. Так, крупные эрозии в V и VI опытных группах выявлялись соответственно у 6 и 4 животных, полосовидные эрозии – у 2 и 4 животных. Индекс Паулса для крупных эрозий у животных, получавших арабиногалактан в исследуемых дозах, ниже на 70% такового у контрольных животных.

Использование скиммина в дозе 1 мг/кг и пеуценидина в дозах 16 и 48 мг/кг предотвращает образование глубоких деструкций. У животных данных опытных групп отсутствуют полосовидные эрозии, крупные эрозии отмечаются только у 50% животных и индекс Паулса для них в среднем ниже на 80% показателя контрольных животных.

Таким образом, выделенные из корней и корневищ *F. hystrrix* индивидуальные соединения проявляют гастропротективное действие на фоне введения преднизолона. Наиболее выраженный гастропротективный эффект оказывают скиммин в дозе 1 мг/кг и пеуценидин в дозах 16 и 48 мг/кг, способствуя ограничению развития выраженных эрозивно-некротических процессов в СОЖ.

Таблица 5.2.1. Влияние индивидуальных соединений, выделенных из корневищ с корнями *Ferulopsis hystrix*, на выраженность деструктивных изменений в слизистой оболочке желудка белых крыс на фоне введения преднизолона

| Показатели                              | Группы животных   |  |  |  |  |  |  |
|---|---|--|--|--|--|--|--|
|   | Контрольная<br>(преднизо-<br>лон+ H <sub>2</sub> O),<br>n=8 | Опытная 1<br>(преднизолон +<br>скиммин, 1<br>мг/кг), n=8 | Опытная 2<br>(преднизолон +<br>скиммин, 3<br>мг/кг), n=8 | Опытная 3<br>(преднизолон +<br>пеуценидин, 16<br>мг/кг), n=8 | Опытная 4<br>(преднизолон +<br>пеуценидин,<br>48 мг/кг), n=8 | Опытная 5<br>(преднизолон +<br>арабинога-<br>лактан, 10<br>мг/кг), n=8 | Опытная 6<br>(преднизолон +<br>арабинога-<br>лактан, 30<br>мг/кг), n=8 |
| Общее количество деструкций, Me (Q1;Q3) | 7(6,5-9)  | 3,5 (2,5-4)<br>p≤0,01                                    | 5,5 (2,5-9)  | 3,5 (2,5-4,5)<br>p≤0,01                                      | 3(3-3,5)<br>p≤0,01   | 4 (3,5-4,5)<br>p≤0,01  | 3(1,5-5)<br>p≤0,01   |
| Точечные эрозии (1-2 мм)                |   |  |  |  |  |  |  |
| Частота встречаемости, %                | 100   | 100  | 100  | 100  | 100  | 100  | 75   |
| Количество деструкций, Me (Q1; Q3)      | 3,5 (2,5-4)   | 2,5 (1,5-3,5)  | 3,5 (1,5-5)  | 3 (2,5-3)  | 2 (1-3,5)  | 2 (2-3)  | 1 (0,5-1,5)  |
| Индекс Паулса                           | 3,3   | 2,5  | 3,3  | 2,8  | 2,3  | 2,5  | 0,8  |
| Крупные эрозии (2-5 мм)                 |   |  |  |  |  |  |  |
| Частота встречаемости, %                | 100   | 75   | 75   | 50*<br>p≤0,05  | 50*<br>p≤0,05  | 75   | 50*<br>p≤0,05  |
| Количество деструкций, Me (Q1; Q3)      | 3 (2,5-3)   | 1 (0,5-1)<br>p≤0,01                                      | 2 (1-2,5)<br>p≤0,05                                      | 0,5 (0-1,5)<br>p≤0,01  | 1(0-2)<br>p≤0,01   | 1,5(0,5-2)<br>p≤0,01   | *  |
| Индекс Паулса                           | 2,8   | 0,6  | 1,3  | 0,4  | 0,5  | 0,9  | 0,8  |
| Полосовидные эрозии (≥5 мм)             |   |  |  |  |  |  |  |
| Частота встречаемости, %                | 50  | 0*<br>p≤0,05   | 25   | 0*<br>p≤0,05   | 0<br>p≤0,05  | 25   | 50   |
| Количество деструкций, Me (Q1; Q3)      | 1,8±0,83  | 0  | 0<br>0(0-1,5)  | 0  | 0  | 0(0-0,5)   | 0,5 (0-1,5)  |
| Индекс Паулса                           | 0,9   | 0  | 0,2  | 0  | 0  | 0,1  | 0,4  |

## Глава VI. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время ЯБ относится к одним из наиболее распространенных, сохраняющих тенденцию к росту, гастроэнтерологических заболеваний. В общей структуре заболеваемости ЯБ занимает второе место после ишемической болезни сердца. Интерес к данному заболеванию обусловлен его осложнением, а также развитием серьезных осложнений, которые занимают более 60% среди всех причин потери трудоспособности и стойкой инвалидизации населения в связи с патологией ЖКТ [9, 86].

Актуальным в профилактике и комплексном лечении заболеваний желудка является применение лекарственных препаратов растительного происхождения, для которых характерен широкий диапазон фармакологических свойств на фоне незначительного количества побочных эффектов. Благодаря поливалентному действию БАВ, фитосредства способны одновременно воздействовать на несколько патогенетических звеньев, проявлять суммарное фармакотерапевтическое влияние, а также пролонгировать лечебный эффект медикаментозных средств, что особенно актуально при их длительном применении в случае ЯБ [78, 88, 91, 199].

В связи с этим особый интерес представляет ферулловидка щетинистая (*Ferulopsis hystrix* (Bunge) Pimenov), широко используемая в народной и традиционной медицинах при различных заболеваниях, в том числе ЖКТ. Корни *F. hystrix* содержат различные группы БАВ: кумарины, флавоноиды, эфирные масла и др. [85, 99, 227]. Центральное место в фармакологической активности *F. hystrix* занимают кумарины, проявляя антикоагулирующее, противовоспалительное, антиоксидантное, антирадикальное, сосудорасширяющее, спазмолитическое, анальгетическое, фотосенсибилизирующее и противоопухолевое действия [31, 146, 148, 150, 175, 178, 189, 194, 217]. Вышесказанное послужило основанием для выбора *F. hystrix* в качестве объекта исследования на предмет наличия гастропротективных свойств.

При оценке безопасности экстракта сухого из корневищ с корнями *F. hystrix* было установлено, что исследуемое лекарственное средство относится к VI классу токсичности по классификациям К.К. Сидорова (1973) – «относительно безвредные вещества».

На моделях асептического воспаления установлено, что лекарственные формы из корневищ с корнями *F. hystrix* обладают антиэксудативной активностью, снижая степень экссудации, индуцированной растворами каррагинана и формалина, а также оказывают антиальтеративное действие, ограничивая альтерацию и усиливая регенераторные процессы. Наиболее выраженный антиэксудативный и антиальтеративный эффекты проявляет экстракт сухой *F. hystrix*, приготовленный последовательной двукратной и однократной экстракцией 40% и 30% этанолом. При этом данный экстракт не оказывает выраженного влияние на пролиферативную фазу воспаления. Пролиферативной активностью обладает экстракт сухой *F. hystrix*, приготовленный на 70% этаноле.

Одним из вероятных путей реализации антиэксудативного действия *F. hystrix* является угнетение циклооксигеназ (COX) и липоксигеназы-5 (5-LO) (Lipoxygenase, 5-LO). По данным литературы, скополетин и умбеллиферон, которые входят в состав *F. hystrix*, проявляют двойную ингибирующую активность в отношении COX-2 и 5-LO [217]. Кумарины, ингибируя в очаге тканевого повреждения фермент COX-2, подавляют синтез медиаторов воспаления (гистамин, серотонин), провоспалительных цитокинов – IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и других биологических субстанций, благодаря чему достигается уменьшение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, которое, в свою очередь, предупреждает экссудацию плазмы крови, развитие локального отека, эмиграцию клеток крови и развитие клеточного инфильтрата [140]. Локальный отек или образовавшийся экссудат в очаге воспаления сдавливает окончания нервных волокон и вызывает боль. Такие признаки воспаления, как отек и боль в значительной мере обусловлены действием медиаторов воспаления, т.е. простаноиды и лейкотриены функционально являются ло-

кальными посредниками и регуляторами в развитии воспалительных процессов. Следовательно, кумарины, являясь эффективными ингибиторами изоформ COX и 5-LO с повышенной селективностью действия в отношении COX-2 и ингибируя ее, ограничивают синтез медиаторов воспаления (гистамин, серотонин), провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), лейкотриенов и др.; за счет этого оказывают противовоспалительный эффект, способствуя снижению сосудистой проницаемости и миграции лейкоцитов [140, 146, 163, 217, 229]. Кумарины также снижают концентрацию миелопероксидазы и подавляют хемотаксис нейтрофилов [150, 180]. Следовательно, проходит регресс воспалительных реакций. Сосудорасширяющее действие кумаринов также обусловлено снижением внутриклеточной концентрации кальция в гладких миоцитах сосудов микроциркуляторного русла [141]. Установленное антиальтеративное действие фитоэкстракта характерно и для доминирующих в нем кумаринов, способных снижать степень альтерации тканей [126, 181]. По данным литературы [156], скополетин влияет на экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста и факторы роста фибробластов, тем самым контролирует рост и образование новых сосудов, пролиферацию и миграцию фибробластов, синтезирующих коллаген и гликозаминогликаны внеклеточного матрикса и, как следствие, все это приводит к усилению регенерации и ускорению формирования грануляционной ткани.

При исследовании влияния экстракта сухого *F. hystrix* на систему гемостаза выявлено, что исследуемое средство обладает высокой антиагрегатной и антитромбической активностями, а также увеличивает время кровотечения. При этом фитоэкстракт не оказывает влияние на параметры коагуляционного гемостаза. Установленная фармакологическая активность у исследуемого экстракта обусловлена наличием в его составе значительного количества кумаринов. По данным литературы [141, 217], одним из механизмов влияния кумаринов на гемостаз является их способность ингибировать действие COX-1 и 5-LO, тем самым угнетать синтез тромбоксана A<sub>2</sub> и B<sub>2</sub> и, как след-

ствие, тормозить агрегацию тромбоцитов, снижать свертываемость крови, улучшать кровоток и предупреждать гипоксию в очаге воспаления.

Одним из клинических проявлений ЯБ является острая боль в верхней части живота [59, 74, 216, 220]. Полученные нами данные показали, что экстракт *F. hystrix* обладает анальгетическим и спазмолитическим действиями, которые обусловлены наличием в его составе БАВ, таких как кумарины [141, 189, 211, 229] и флавоноиды [242]. Из соединений кумариновой природы выраженную спазмолитическую активность проявляет умбеллиферон, из флавоноидов – кверцетин и рутин [49].

При ЯБ, осложнившейся пилородуodenальным стенозом, в 10-56% случаев характерно нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, которое способно выступать как в роли ведущего патогенетического фактора, так и в виде сопутствующего расстройства заболеваний ЖКТ [14]. Полученные нами результаты показали, что испытуемый фитоэкстракт достоверно стимулирует моторно-эвакуаторную активность ЖКТ, что обусловлено содержанием в его составе флавоноидов [130, 235].

Известно, что пилородуodenальный стеноз играет существенную роль в развитии гастродуodenального рефлюкса, рефлюкса-гастрита и рефлюкс-эзофагита; характеризуется нарастающей гипертензией в ДПК с появлением антипристальтических волн. При этом возникают затруднения для выхода желчи и панкреатического сока в ДПК, что, в свою очередь, обусловливает застой данных секретов в протоках [14, 198]. Учитывая многогранность этой проблемы, изучение желчегонной активности экстракта сухого *F. hystrix* имело особое значение. Как показали экспериментальные исследования, испытуемый экстракт в дозе 200 мг/кг проявляет желчегонную активность, увеличивая скорость секреции желчи, стимулируя синтез и выделение холатов с желчью, а также экскрецию холестерина и билирубина, благодаря наличию в его составе широкого спектра БАВ: кумаринов, флавоноидов, фенолкарбоновых кислот (феруловая кислота) и др. По данным литературы, выраженную

желчегонную активность проявляют кумарины [58], флавоноиды [72] и фенолкарбоновые кислоты [75].

Этиопатогенез ЯБ при ее ассоциации с *H. pylori* связывают с контаминацией СО цитотоксическими штаммами этих бактерий. При этом патогенные штаммы *H. pylori* могут проявлять цитотоксический эффект только в случае снижения иммунобиологических свойств организма [97]. Исследование иммуномодулирующих свойств показало, что испытуемый экстракт в дозе 200 мг/кг способен ослаблять супрессивное действие азатиоприна на клеточно-опосредованную иммунную реакцию, антителогенез и фагоцитоз макрофагов.

В патогенезе ЯБ определенную роль играют нарушения микроциркуляции и гипоксические процессы, проявляющиеся образованием АФК и возрастанием активности процессов липопероксидации клеточных мембран. Присоединение к этому недостаточное функционирование систем антиоксидантной защиты приводит к повреждению биологических мембран и развитию окислительного стресса [29]. Учитывая тот факт, что окислительный стресс лежит в основе формирования язвенного дефекта, исследование мембраностабилизирующей и антиоксидантной активности экстракта сухого *F. hystrix* является актуальным.

Проведенные исследования *in vitro* показали, что исследуемое средство оказывает выраженное мембраностабилизирующее действие, сохраняя целостность плазматической мембраны эритроцитов в условиях перекисного и осмотического гемолиза. Выявленное мембраностабилизирующее действие исследуемого фитосредства обусловлено наличием в его составе кумаринов (скополетина, умбеллиферона и колумбианетина) и флавоноидов (рутин, кверцетина, байкалина) обладающих, по данным литературы, мембраностабилизирующей активностью [136, 153, 164, 168, 179, 181, 197].

Известно, что ряд кумаринов проявляет свою антиоксидантную активность через хелатирование ионов железа. Железо является важным элементом и незаменимым кофактором, ответственным за функцию цепей перено-

сов электронов и катализитических процессов. Однако избыточное накопление железа может привести к гиперпродукции АФК, что приведет к повреждению клеточных мембран, некрозу и, возможно, гибели клеток. Из числа производных кумаринов – умбеллиферон и скополетин являются железо-связывающими хелаторами, ингибируют катализируемое железом образование АФК и защищают клетки от повреждения [138, 162, 197, 234]. Проведенные исследования *in vitro* показали, что исследуемое растительное средство проявляет радикал-связывающую активность в отношении реакционно-активных молекул и ионов металлов переменной валентности. При этом Fe<sup>2+</sup>-хелатирующая активность исследуемого экстракта превышает таковую препаратов сравнения – кверцетина, рутина и арбутина.

Для оценки гастропротективных свойств *F. hystrix* были выбраны пять моделей острых и две модели хронических повреждений желудка.

Известно, что употребление алкоголя может вызывать различные морфофункциональные изменения в стенке желудка. Ульцерогенное влияние этанола обусловлено его способностью повышать секрецию HCL, увеличивать выработку гастрина, замедлять опорожнение желудка, способствовать освобождению эндогенных медиаторов (гистамина, серотонина, тромбоксана и лейкотриенов), вызывающих нарушение микроциркуляции в СО, угнетать образование слизи в желудке, повышать проницаемость сосудов, усиливать десквамацию клеток поверхностного эпителия, а также тормозить процессы регенерации [56, 70].

На модели экспериментальной гастропатии, вызванного внутрижелудочным введением этанола, было установлено, что отвар и экстракти сухие из корневищ с корнями *F. hystrix*, приготовленные с помощью различных растворителей, повышают резистентность СОЖ к действию этанола, способствуют ограничению развития дистрофических и некротических процессов в покровно-ямочном и железистом эпителиях, препятствуют развитию воспалительных процессов, нарушениям микроциркуляции, образованиям микро-тромбов в стенке желудка белых крыс. По степени возрастания гастропро-

тективных свойств данные лекарственные формы можно расположить в следующем порядке: экстракт *F. hystrix*, приготовленный на воде; экстракт *F. hystrix*, приготовленный на 70% этаноле; отвар *F. hystrix* <экстракт *F. hystrix*, приготовленный на 40% этаноле <экстракт *F. hystrix*, приготовленный на 30% этаноле <экстракт *F. hystrix*, приготовленный на 40% и 30% этаноле. В связи с этим, на других моделях язвы желудка использовали экстракт сухой, приготовленный на 40% и 30% этаноле.

Основными патогенетическими звенями ЯБ являются нарушения адаптационных механизмов, вызванные стрессом. При действии стрессовых факторов снижается уровень серотонина, опосредованно выполняющего гастропротективную функцию [70, 77], повышается активность симпатической нервной системы, что приводит к нарушению кровообращения в ЖКТ [115]. Ответная реакция на воздействие стресса может провоцировать повышенную секрецию HCL и пепсина, и как следствие, в СО гастродуodenальной зоны образуются эрозивно-язвенные поражения, так называемые «стрессовые язвы» [16].

Полученные нами результаты показали, что экстракт *F. hystrix*, ограничивая действие стрессового фактора, препятствует образованию крупных и полосовидных эрозий в СОЖ, развитию дистрофических процессов в сохранившихся железах желудка, нарушению микроциркуляции, реологических свойств крови, повышению капиллярной проницаемости, а также лейкодиапедезу. Установлено, что стресспротективное и гастропротективное действие испытуемого средства связано с его ингибирующим влиянием на процессы СРО и способность активировать систему АОС организма. Наиболее выраженное гастропротективное влияние испытуемое средство проявляет в дозе 200 мг/кг.

Доказано, что глюокортикоиды повышают кислотность и пептическую активность желудочного сока и являются причиной развития эрозий в СОЖ, а при их сочетанном приеме с НПВП на фоне повышенной секреции HCL и пепсина, эрозии могут превратиться в пептические язвы [38, 55]. По-

лученные нами результаты показали, что экстракт *F. hystrix* в диапазоне доз 100-300 мг/кг нивелирует ульцерогенный эффект преднизолона, ограничивая развитие крупных деструкций в СОЖ, снижая сосудистые реакции, лейкоцитарную инфильтрацию стенок сосудов и диапедез форменных.

Современные представления о патогенезе НПВП-гастропатий базируются на циклооксигеназной (простагландинсинтетазной) концепции. При длительном применении НПВП происходит угнетение простагландинов СОЖ. Учитывая, что простагландинны, синтезирующиеся в стенках кровеносных сосудов, выполняют в организме человека и животных роль ингибитора агрегации тромбоцитов, его дефицит ухудшает кровоток в стенке желудка, что является важным патогенетическим звеном в развитии НПВП-гастропатий. Снижение синтеза ПГЕ<sub>2</sub> способствует уменьшению секреции бикарбонатов и слизи, повышению кислотопродукции, что усиливает дисбаланс факторов «защиты» и «агgressии», вызывает развитие эрозивно-язвенных поражений СОЖ [61, 116]. Как показали экспериментальные исследования, экстракт *F. hystrix* оказывает выраженное антиульцерогенное действие на фоне НПВП-гастропатии, ограничивая развитие дистрофических и некротических процессов в покровно-ямочном и железистом эпителиях, препятствуя развитию воспалительных процессов, нарушению микроциркуляции, формированию явлений сладж-синдрома и микротромбозов.

В стимуляции желудочной секреции решающую роль играет повышение тонуса блуждающего нерва, приводящее к увеличению кислотности в просвете пищеварительного канала, а при снижении защитных факторов СО гастродуodenальной дозы, к образованию эрозивно-язвенных поражений. Параллельно со стимуляцией кислотопродукции происходит вазодилатация в подслизистом слое, усиление секреции бикарбонатов и слизи на поверхность эпителия [32, 67]. Установлено, что исследуемый экстракт *F. hystrix* в дозах 100 и 200 мг/кг при экспериментальном наложении лигатуры на пилорический отдел желудка по *Shay* ограничивает развитие воспалительных и деструктивно-некротических процессов в СОЖ белых крыс, а также усиливает

секрецию желудочного сока и повышает кислотность желудочного содержимого. Данный эффект сопоставим с таковым плантаглюцида.

Таким образом, экстракт *F. hystrix* оказывает выраженное гастропротективное влияние при острых повреждениях желудка. Данный фармакотерапевтический эффект вероятно обусловлен содержанием в его составе значительного количества кумаринов, обладающих антиагрегатным, сосудорасширяющим и противовоспалительным действиями [31, 125, 146, 150, 161]. Эффективная микроциркуляция является важным условием нормального функционирования защитных факторов СОЖ. Известно, что увеличение кровотока в СОЖ сопровождается параллельным ростом кислотности, а в зоне кислотопродукции слизистая желудка более устойчива к воздействию кислоты, чем в других его отделах [13, 89, 157, 173]. Следовательно, улучшение микроциркуляции на фоне применения фитокстракта, позволило улучшить как протективную, так и секреторную функцию СОЖ.

Одним из важнейших патогенетических факторов развития рефлюкс-гастрита считается дуодено-гастральный рефлюкс, который влечет за собой заброс дуodenального содержимого в желудок с последующим агрессивным влиянием на СОЖ вследствие постоянной травматизации компонентами рефлюксата – желчными кислотами, их солями, панкреатическими ферментами, лизолецитином, трипсином и т.д. [21, 62, 135]. Известно, что под действием желчных кислот снижается содержание фосфолипидов в желудочной слизи, что способствует уменьшению гидрофобности и защитного потенциала этого важнейшего компонента цитопротекции. Затем желчные кислоты проникают в эпителиальные клетки, повышают проницаемость клеточных мембран, вызывают разрушение эпителиоцитов и способствуют развитию окислительного стресса. Лизолецитин и трипсин, попадая на СОЖ, усиливают обратную диффузию ионов водорода, кроме того, при кислом pH обладают более негативным влиянием на СОЖ в результате синергизма с HCL и пепсином, в итоге образуют эрозивно-язвенные поражения, способствующие усилинию воспалительной реакции и развитию нарушений микроциркуляций

в СОЖ. Нарушение адекватного кровоснабжения, в свою очередь, приводит к дистрофическим и некротическим изменениям в клетках покровного и железистого эпителия, а затем к атрофическим изменениям, которые становятся причиной снижения желудочной секреции. Отмечается уменьшение энтерохромаффинных клеток и серотонин-содержащих структур в СО ЖКТ, способствующих снижению синтеза серотонина и его концентрации в крови, в результате чего снижается моторно-эвакуаторная функция ДПК с последующей интрадуodenальной гипертензией [21, 62, 70, 127, 198].

Полученные нами результаты показали, что применение экстракта сухого *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг на фоне «рефлюкс-гастрита» во все исследуемые сроки оказывало гастропротективное действие, ограничивая ульцерогенное действие желчи и стимулируя процессы дифференцировки специализированных клеток в СОЖ, тем самым нормализуя темп желудочной секреции, кислото- и ферментообразующие функции желудка, а также моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ. Известно, что в составе экстракта сухого *F. hystrix* содержатся фенольные соединения, такие как кумарины, флавоноиды, эфирные масла, жирные кислоты и др., обладающие широким спектром действия. Кумарины, благодаря своим антикоагулирующим и сосудорасширяющим свойствам [125, 161, 187], на фоне длительного введения желчи нормализуют кровоток в стенке желудка, в результате чего происходит нормализация кислото- и ферментообразующих функций желудка, увеличение выработки слизи и гидрокарбонатов, повышение метаболической активности клеток покровно-ямочного эпителия и их способность противостоять дестабилизирующем факторам защитного барьера СО.

Для изучения процессов развития и заживления язвенного дефекта перспективным является использование экспериментальной модели хронической ацетатной язвы по Окабе. Данная модель по своим патоморфологическим признакам, закономерностям развития и заживления имеет сходные элементы с ЯБЖ у человека. Развитие язвы в модели Окабе характеризуется определенной стадийностью: фаза альтерации – некроз и некробиоз тканей (1-3 сут-

ки); отторжение некротических масс (3-5 сутки); фаза регенерации – разрастание соединительной ткани в дне язвы (5-13 сутки); редукция соединительной ткани в дне язвы, завершение эпителизации и формирование новой СО на месте язвы (13-40 сутки) [103].

Аналогичные результаты были получены нами при воспроизведении хронической ацетатной язвы в модификации [33]. Так, на 7 сутки у животных обнаруживались глубокие язвенные дефекты, дно которых доходило до се-розной оболочки. На фоне индуцирования хронической ацетатной язвы у животных контрольной группы отмечали снижение кислото- и ферментообразующих функций желудка, а также значительное усиление процессов ПОЛ на фоне угнетения АОС организма. На 14 сутки эксперимента наблюдали частичное отторжение некротических масс, медленное замещение фибринолиза грануляционной тканью и эпителизацию язвенных дефектов с краев язв, которая завершалась только к 28 суткам наблюдения. При этом эпителий СОЖ контрольных животных в данные сроки наблюдений был еще слабо дифференцирован, что свидетельствует о его низкой функциональной активности.

Полученные данные можно объяснить тем, что в зоне дефекта и в близлежащих областях происходят выраженные изменения сосудов, в первую очередь артерий, характеризующиеся резким повышением сосудистой проницаемости, пропитыванием сосудистых стенок фибрином с последующей деструкцией и образованием фибринолизного некроза, тромбоза и воспалительной инфильтрации, что способствует нарушению кровоснабжения и трофики язвенных дефектов. Следовательно, очищение дна язвы от клеточного детрита и замещение фибринолиза грануляционной тканью замедляются, а наличие фибринолиза на поверхности язвы не дает распространению нарастающего эпителия и препятствуют ее эпителизации [5]. В краях язвы на фоне нарушенного кровоснабжения наступает снижение резистентности СОЖ к повреждающим факторам агрессии. В начальном периоде воспаления в условиях гипоксии происходит агрегация тромбоцитов и усиление высвобождения медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов, об-

ладающих хемотаксическими свойствами для нейтрофилов. Провоспалительные цитокины, в свою очередь, вызывают снижение уровня соматостатина [203], а он ингибирует выделение гастрина, регулирующего секрецию HCL и, как следствие, функциональную активность желудка.

Полученные нами результаты показали, что экстракт *F.* обладает выраженной антиульцерогенной активностью при хронической ацетатной язве, способствуя ограничению развития дистрофических, некротических и воспалительных процессов в стенке желудка, более раннему отторжению некротических масс, созреванию грануляционной ткани, эпителизации язвенного дефекта и практически полному восстановлению структуры тканевых компонентов СОЖ. Применение испытуемого экстракта на фоне хронической ацетатной язвы усиливает кислото- и ферментообразующую функции желудка, ингибирует процессы ПОЛ и стимулирует АОС организма. В период альтерации испытуемый экстракт, восстанавливая кровоток, улучшает трофику тканей, активизирует защитные механизмы. Благодаря антиоксидантным свойствам кумаринов [126] сохраняет целостность клеточных мембран эндотелия сосудов и препятствует слущиванию эндотелиоцитов, их фрагментов или клеточных пластов. Кроме того, кумарины, обладая антикоагулирующими свойствами [234] в местах обнажения эндотелия могут тормозить адгезию и агрегацию тромбоцитов, эритроцитов и других форменных элементов. Следовательно, приостанавливается каскад патологических процессов, таких как повышение сосудистой проницаемости, плазматическое пропитывание, мукоидное набухание стенок сосудов, которое трансформируется в фибринOIDное, затем в фибринOIDный некроз с последующим тромбозом. Таким образом, данный экстракт предупреждает появление вторичных повреждений, вызванных ишемией ткани и тромбозом сосудов, что способствует процессам reparации.

В острый период воспаления на фоне язвенного повреждения желудка экстракт *F. hystrix* с помощью кумаринов блокирует каскад воспалительных реакций. В частности, кумарины способствуют торможению агрегации тром-

боцитов и улучшение реологических свойств крови [178], в сочетании с со- судорасширяющими свойствами, это предупреждает ангиоспазм и усиливает локальное кровоснабжение [178, 234]. Ингибиование COX-2 и 5-ЛО тормо- зит высвобождение гистамина из тучных клеток [146], ограничивает выброс провоспалительных цитокинов, ведет к снижению лейкотриенов [140, 217]. Кумарины также снижают концентрацию миелопероксидазы и подавляют хемотаксис нейтрофилов [150]. Снижение воспаления в СОЖ сопровождается повышением секреции соматостатина и уменьшением секреции гастрина. Соматостатин, контролируя уровень гастрина, регулирует секрецию HCL [70]. Таким образом, *F. hystrix* существенно снижает риск рецидива и уско- ряет заживление язв.

В период регенерации экстракт *F. hystrix* способствует быстрому и ка- качественному заживлению язв за счет усиления регенераторно-репаративных процессов в СОЖ. Кумарины, в частности, скополетин влияет на экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста и факторы роста фибробластов [156], тем самым контролирует рост и образование новых сосудов, влияет на пролиферацию и миграцию фибробластов, синтезирующих коллаген и глико- заминоугликаны внеклеточного матрикса; приводит к усилинию регенерации и ускорению формирования грануляционной ткани. При этом фибринOID в язвенном дефекте быстро замещается грануляционной тканью, в которой важную роль играет новообразование кровеносных сосудов, обеспечиваю- щих ее трофику и образование матрикского субстрата, который доставляет кислород и нутриенты регенерирующему эпителию и способствует быстрой эпителизации язвы. Кроме того, обеспечивает возможности для последую- щей его дифференциации с выработкой муцинов, необходимых для защиты новообразованной СО.

Немаловажный вклад в механизм антиульцерогенного действия *Ferulopsis hystrix* вносит его иммуномодулирующее действие, реализующееся через клеточноопосредованную иммунную реакцию, антителогенез и фаго-

цитоз макрофагов, что выражается в эффективном восстановлении иммунных реакций организма.

Следующей задачей данного исследования стало изучение гастропротективного действия основных доминирующих БАВ (умбеллиферон, пеуценидин и арабиногалактан) экстракта сухого *F. hystrix* на острых моделях повреждения СОЖ. Полученные нами данные показали, что все исследуемые индивидуальные соединения проявляют гастропротективное действие при НПВП-гастропатии и стероидном повреждении СОЖ, способствуя ограничению развития выраженных эрозивно-некротических процессов в СОЖ. При этом наиболее выраженный гастропротективный эффект отмечен при введении белым крысам кумаринов - умбеллиферона в дозе 1 мг/кг и пеуценидина в дозах 1 и 3 мг/кг. На основании полученных нами данных можно утверждать, что гастропротективный эффект экстракта *F. hystrix* обусловлен присутствием в его составе преимущественно кумаринов.

Таким образом, проведенными исследованиями установлено наличие гастропротективных свойств у экстракта сухого, полученного из корневищ с корнями *F. hystrix*, что аргументирует целесообразность его применения в качестве эффективного и безопасного лекарственного средства в профилактике и в комплексном лечении заболеваний желудка.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, экстракт сухой из корневищ с корнями *F. hystrix* проявляет антиэксудативное действие, снижая степень экскудации, индуцированной каррагинаном и формалином, а также антиальтеративное действие, ограничивая повреждение тканей флогогенным агентом и ускоряя процессы репаративной регенерации. Экстракт *F. hystrix* снижает скорость агрегации тромбоцитов, увеличивает время кровотечения и предотвращает тромбообразование. Испытуемый фитоэкстракт обладает анальгезирующим и спазмолитическим действием; стимулирует моторно-эвакуаторную активность ЖКТ, обладает желчегонной активностью, увеличивая скорость секреции желчи, стимулируя синтез и выделение холатов с желчью, а также экскрецию холестерина и билирубина. На фоне азатиоприновой иммуносупрессии экстракт *F. hystrix* проявляет эффективность по отношению к реакциям клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа, а также стимулирует фагоцитоз макрофагов. Растительное средство в условиях *in vitro* ингибирует ПОЛ, способствуя стабилизации структурных и функциональных свойств липидного бислоя клеточных мембран эритроцитов, а также оказывает радикалсвязывающую активность в отношении реакционно-активных молекул.

Экстракт *F. hystrix* в диапазоне доз 50-300 мг/кг обладает гастропротективным влиянием на фоне острых повреждений желудка (этаноловая, стероидная, нейрогенная и индометациновая гастропатии, повреждение СОЖ по *Shay*), повышая резистентность СОЖ к действию агрессивных факторов, препятствуя развитию дистрофических и некротических процессов, нарушений микроциркуляции, а также воспалительных реакций в стенке желудка белых крыс.

Введение животным экстракта *F. hystrix* в дозе 200 мг/кг на фоне «рефлюкс-гастрита» ограничивает ультцерогенное действие желчи, стимулирует процессы дифференцировки специализированных клеток СОЖ, нормализует темп желудочной секреции, кислото- и ферментообразующие функции желудка, а также моторно-эвакуаторную деятельность ЖКТ. На фоне хрониче-

ской ацетатной язвы экстракт *F. hystrix* предотвращает развитие дистрофических, некротических и воспалительных процессов в стенке желудка, способствует более раннему отторжению некротических масс, созреванию грануляционной ткани, эпителизации язвенного дефекта, практически полному восстановлению структуры СОЖ и, как следствие, нормализации кислото- и ферментообразующих функций желудка.

Исследование гастропротективной активности выделенных из корневищ с корнями *F. hystrix* индивидуальных веществ (скиммин, пеуценидин и арабиногалактан) выявило их способность ограничивать деструкции в СОЖ при индометациновой и стероидной гастропатии. При этом наиболее выраженный гастропротективный эффект отмечен при введении белым крысам кумаринов – скиммина и пеуценидина.

Выявленное гастропротективное действие экстракта *F. hystrix* обусловлено содержанием в нем фенольных соединений, в частности, кумаринов и флавоноидов, обладающих антиоксидантным, противовоспалительным, антикоагулирующим и др. действиями [83, 136, 156, 125, 161, 187]. Известно, что фенольные соединения, понижая свертывающие свойства крови и препятствуя образованию тромбов, улучшают микроциркуляцию тканей, тем самым повышают метаболическую активность клеток покровно-эпителиального пласта, их способность противостоять различным факторам ульцерогенеза, а также ограничивать развитие воспалительной реакции и ускорять заживление эрозивно-язвенных повреждений в СОЖ [118, 202].

Гастропротективный эффект экстракта *F. hystrix*, очевидно, во многом обусловлен его способностью инактивировать реакционно-активные молекулы (гидроксильный радикал, супероксид анион-радикал, металлы переменной валентности и т.д.), ингибировать процессы свободнорадикального окисления биомакромолекул, повышать активность ферментов АОС организма и стабилизировать клеточные мембранны. Биологически активные вещества – кумарины [126, 153, 164, 168], флавоноиды [83], жирные кислоты [23] и эфирные масла [219], входящие в состав фитоэкстракта, стимулируя актив-

ность антиоксидантных ферментов, восстанавливая клеточные и субклеточные мембранны, взаимодействуя со свободными радикалами, способны прямо или косвенно ингибировать или предупреждать ПОЛ, тем самым и апоптоз клеток, и как следствие, ограничивать развитие повреждений в СОЖ.

## ВЫВОДЫ

1. Экстракт сухой *F. hystrix* в экспериментально-терапевтических дозах оказывает противовоспалительное, антиагрегантное, противотромбическое, спазмолитическое, анальгезирующее, иммуномодулирующее, мембраностабилизирующее и антиоксидантное действия, стимулирует моторно-эвакуаторную деятельность желудочно-кишечного тракта.
2. Экстракт сухой *F. hystrix* проявляет гастропротективное влияние при острых повреждениях желудка, повышая резистентность слизистой оболочки к действию ульцерогенных факторов, препятствуя развитию дистрофических и некротических процессов, нарушениям микроциркуляции.
3. Введение животным экстракта *F. hystrix* на фоне «рефлюкс-гастрита» ограничивает ульцерогенное действие желчи, стимулирует дифференцировку клеток слизистой оболочки желудка; при хронической ацетатной язве способствует созреванию грануляционной ткани, эпителизации язвенного дефекта, нормализации моторно-эвакуаторной деятельности желудочно-кишечного тракта, кислото- и ферментообразующих функций желудка.
4. Индивидуальные соединения (скиммин, пеуценидин и арабиногалактан), выделенные из корневищ с корнями *F. hystrix*, вносят существенный вклад в проявление гастропротективного эффекта полученного экстракта при стероидной и индометациновой гастропатиях.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

**АОК** – антителообразующие клетки;  
**АОС** – антиоксидантная система;  
**АФК** – активные формы кислорода;  
**АЧТВ** - активированное частичное тромбопластиновое время;  
**БАВ** – биологически активные вещества;  
**ГЗТ** – гиперчувствительность замедленного типа;  
**ДПК** – двенадцатиперстная кишка;  
**ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт;  
**ИР ГЗТ** – индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа;  
**БТП** - богатая тромбоцитами плазма;  
**МДА** - малоновый диальдегид;  
**НПВП** – нестероидные противовоспалительные препараты;  
**ПВ** – протромбиновое время;  
**ПОЛ** – перекисное окисление липидов;  
**СО** – слизистая оболочка:  
**СОДПК** – слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки;  
**СОЖ** – слизистая оболочка желудка;  
**СРО** – свободно-радикальное окисление;  
**ЯБ** – язвенная болезнь;  
**ЯБЖ** – язвенная болезнь желудка;  
**СОХ** - циклооксигеназа  
**GSH** – восстановленный глутатион;  
**SOD** – супероксиддисмутаза

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акбиева Д.С. Роль цитокинов в развитии заболеваний гастродуodenальной зоны / Д.С. Акбиева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №2. – С. 102-109.
2. Акулов А.Н. Фенольные соединения культуры клеток кровохлебки лекарственной *Sanquisorba officinalis* (L.). / А.Н. Акулов // Химия растительного сырья. – 2019. – № 1. – С. 241-250.
3. Алексашина С.А. Антиоксидантный потенциал плодов шиповника / С.А. Алексашина, Н.В. Макарова, Л.Г. Деменина // Вопросы питания. – 2019. – Т.88, №3. – С. 84-89.
4. Арзамасцев Е.В. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ / Е.В. Арзамасцев, И.В. Березовская, О.Л. Верстакова и др. // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 13-50.
5. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуodenальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии / Л.И. Аруин // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – Т. 73, № 5. – С. 92-103.
6. Аруин Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. – М.: «Триада-Х», 1998. – 496 с.
7. Асатуров А.В. Роль аутоиммунологической реактивности в патогенезе осложненных форм язвенной болезни у детей и взрослых / А.В. Асатуров, С.А. Варзин, Ю.И. Строев и др. // Педиатр. – 2018. – Т. 9, № 6. – С. 93–100.
8. Багинская А.И. Экспериментальные модели эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки / А.И. Багинская, Е.В. Ферубко, Е.Н. Курманова и др. – М.: Издательский дом «Русский врач», 2017. – 96 с.
9. Басиева М.А. Статистический анализ распространенности и структуры осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки на ос-

- нове архивных данных КБ СОГМА и РКБСМП РСО-Алании / М.А. Басиева, К.Х. Садыгова, Г.Г. Макиев // *Colloquium-jornal.* – 2019. – № 15 (39). – С. 40.
10. Баторова С.М. Справочник лекарственных растений традиционной тибетской медицины / С.М. Баторова, Г.П. Яковлев, Т.А. Асеева. - Новосибирск: Наука, 2013. – 292 с.
11. Блинова К.Ф. Лекарственные растения тибетской медицины Забайкалья / К.Ф. Блинова, В.Б. Куваев // *Вопросы фармакогнозии.* – 1965. – Вып. 3. – С. 163-178.
12. Болдырева А.Ю. Фармакогностический анализ сырья подорожника большого / А.Ю. Болдырева // *Бюллетень медицинских Интернет-конференций.* – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 75.
13. Борисов Ю.Ю. Структурно-механические характеристики слизистого барьера желудка при язвенной болезни / Ю.Ю. Борисов // *Научный медицинский вестник.* – 2017. – Т.7, № 1. – С. 37-42.
14. Вахрушев Я.М. Клинико-патогенетический анализ течения язвенной болезни желудка при сопутствующей хронической дуоденальной недостаточности / Я.М. Вахрушев, М.С. Бусыгина, Т.С. Афанасьева, В.А. Зеленин // *Вятский медицинский вестник.* – 2018. – Т. 57, № 1. – С. 4-9.
15. Велиев А.М. Эффективность и безопасность квадротерапии без препаратов висмута при лечении пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / А.М. Велиев, И.В. Маев, Д.Н. Андреев и др. // *Терапевтический архив.* – 2019 – Т. 91, № 8. – С. 28-33.
16. Власов П.А. Депрессия и нарушения сна как предикторы развития осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / П.А. Власов, А.И. Ковешников, И.Ю. Колесникова // *Верхневолжский медицинский журнал.* – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 26-29.
17. Воронина Т.А. Методические рекомендации по доклиническому изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия лекарственных средств / Т.А. Воронина, С.Б. Середенин, М.А. Яркова, М.В. Воронин // *Ру-*

ководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 264-275.

18. Вялов С.С. Восстановление слизистой желудочно-кишечного тракта или снижение кислотности желудка? Приоритеты в лечении / С.С. Вялов // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 15. – С. 24-33.
19. Вялов С.С. Нарушение проницаемости слизистой оболочки как фактор патогенеза функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта: обоснование и возможности коррекции / С.С. Вялов // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 12. – С. 99-104.
20. Габбасова Л.В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста / Л.В. Габбасова, Л.В. Волевач, А.И. Палтусов и др. – Тамбов: ООО «Консалтинговая компания Юком», 2017. – 48 с.
21. Галиев Ш.З. Морфологические признаки рефлюкс-гастрита / Ш.З. Галиев, Н.Б. Амиров, О.А. Баранова // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 4. – С. 533-538.
22. Гантиумур Д. Кумарины растений рода *Phlojodicarpus* /Д. Гантиумур: Автореф. дис. ... канд. хим. наук. – Иркутск, 1985. – 17 с.
23. Гасымова Ш.А. Изучение химического состава жирного масла из семян *Silybum Marianum* (L.) Gaertn. / Ш.А. Гасымова, Э.Н. Новрузов, Н.П. Мехтиева // Химия растительного сырья. – 2017. – № 3. – С. 107-111.
24. Голованова Е.В. Гастроэзофагеальная болезнь у пожилых: особенности диагностики, клиники, лечения / Е.В. Голованова, Л.Б. Лазебник // Клиническая геронтология. – 2016. – № 1 (2). – С. 31-36.
25. Демешко О.В. Анализ перспективных лекарственных растений для создания антиоксидантного лечебно-профилактического фитосбора / О.В. Демешко, А.П. Домарева, В.Н. Ковалев и др.// Вестник фармации. – 2019. – т. 85, № 3. – С. 82-87.
26. Дехнич Н.Н. Выбор антихеликобактерной терапии у взрослых / Н.Н. Дехнич, Н.В. Иванчик, Е.А. Прищепова, Р.С. Козлов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Т. 148, № 12. – С. 60-66.

27. Джагаева З.К. Принципы лечения при язвенной болезни желудка у детей / З.К. Джагаева // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2019. – Т. 21, № 9. – С. 88-92.
28. Дикорастущие полезные растения флоры Монгольской Народной Республики. – Л.: Наука, 1985. – 235 с.
29. Ерзнян Г.Г. Биохимические проявления окислительного стресса при язвенной болезни / Г.Г. Ерзнян, К.Т. Шакеев, Е.С. Татина // Успехи современной науки и образования. – 2016. – Т.6, № 11. – С. 78-81.
30. Ерохина О.П., Экспериментальное исследование антиульцерогенной эффективности комбинированного применения мизопростола с мексидолом при язвенных поражениях, вызванных бутадионом / О.П. Ерохина, А.В. Лапштаева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. – 2018. – Т. 46, № 2. – С. 12-18.
31. Есбатыр А.Е. Выделение кумаринов для использования в фармацевтической промышленности / А.Е. Есбатыр, Д.Ю. Корулькин // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2016. – № 4. – С. 328-330.
32. Золотарев В.А. Участие TRPV1 в регуляции продукции бикарбонатов и кровотока в желудке при увеличении полостной кислотности / В.А. Золотарев, Ю.В. Андреева, Е.А. Вершинина, Р.П. Хропычева // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2018. – Т. 104, № 10. – С. 1202-1214.
33. Зуева Е.П. Лекарственные растения в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Е.П. Зуева, Д.В. Рейхарт, С.Г. Крылова и др. – Томск: Издательство Томского университета, 2003. – 212 с.
34. Ивашкин В.Т. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: майнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.) / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 4. – С 4-21.

35. Ивашкин В.Т. Роль нарушения защитных факторов в развитии кислотозависимых заболеваний (Резолюция Экспертного совета 12-13 марта 2016г.) / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, К.В. Ивашкин и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 3. – С. 115-116.
36. Ивченко О.Г. Изучение потребителей лекарственных препаратов для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / О.Г. Ивченко, Е.В. Клейчук, В.В. Гацан и др. // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2016. – № 2. – С. 726-729.
37. Исайкина Н.В. Исследование фенольных соединений экстрактов плодов рябины обыкновенной / Н.В. Исайкина, Н.Э. Коломиец, Н.Ю. Абрамец, Р.А. Бондарчук // Химия растительного сырья. – 2017. – № 3. – С. 131-139.
38. Каратеев А.Е. Влияют ли глюокортикоиды на развитие язв и эрозий верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных, принимающих НПВП? / А.Е. Каратеев, Е.В. Мороз // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, №5. – С. 50-54.
39. Карева Е.Н. Медикаментозное лечение нарушений моторики желудка – проблемы, пути решения, достижения / Е.Н. Карева, С.Ю. Сереброва // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Т. 143, №7. – С. 167-183.
40. Кароматов И.Д. Лекарственное растение багульник болотный / И.Д. Кароматов, Ш.И. Файзиева // Биология и интегративная медицина. – 2019. – Т. 30, № 2. – С. 184-192.
41. Кароматов И.Д. Полынь – эстрагон – лечебные свойства / И.Д. Кароматов, Д.Ч. Хужакулова // Биология и интегративная медицина. – 2017. – № 6. – С. 200-210.
42. Кароматов И.Д. Фитотерапия при заболеваниях, вызванных *Helicobacter pylori* / И.Д. Кароматов, А.У. Бобожонов // Биология и интегральная медицина. – 2018. – Т. 28, № 11. – С. 105-115.

43. Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований) / под ред. проф. В.С. Камышникова. – М.: МЕДпресс-ин форм, 2016. – 736 с.
44. Колотилова М.Л. Нейрогенно-генетические факторы этиологии и патогенеза язвенной болезни / М.Л. Колотилова, Л.Н. Иванов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Т.148, № 12. – С. 89-97.
45. Коржевский Д.Э. Основы гистологической техники / Д.Э. Коржевский, В.В. Гиляров. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 95 с.
46. Коркушко О.В. Желудочная секреция и микроциркуляция при старении (обзор литературы и собственных исследований) / О.В. Коркушко, Ю.В. Гавалко, Д.М. Якименко и др. // Журнал НАМН України. – 2015. – Т. 21, № 3-4. – С. 321-333.
47. Коробейникова Е.Р. Применение ребамипида в комплексной терапии эрозивных поражений гастродуodenальной зоны лиц молодого возраста / Е.Р. Коробейникова, Е.Ю. Шкатова // Медицинский альманах. – 2018. – Т. 52, № 1 – С. 26-30.
48. Королюк М.А. Методы определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – № 6. – С. 16-19.
49. Косман В.М. Сравнительное изучение содержания флавоноидов и кумаринов в некоторых препаратах ромашки аптечной / В.М. Косман, О.Н. Пожарицкая и др. // Химия растительного сырья. – 2015. – № 1. – С. 107-112.
50. Кручинина Т.В. S-метилметионин (витамин U): экспериментальные исследования и клинические перспективы / Т.В. Кручинина, А.А. Махова, Е.В. Ших, В.Н. Дроздов // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87, № 5. – С. 70-76.
51. Крылова С.Г. Влияние экстракта корня *Cichorium intybus* L. на секреторную активность желудка животных в норме и при язвенной патологии / С.Г. Крылова, З.К. Вымятнина, Е.П. Зуева и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 159, № 5. – С. 597-600.

52. Кукес В.Г. Проблемы современной спазмолитической терапии в гастроэнтерологии / В.Г. Кукес, Г.А. Белякова, А.Б. Прокофьева и др. // Медицинский алфавит. – 2016. – Т 3, № 24 (287). – С. 5-12.
53. Куракина Е.С. Исследование водно-этанольных деаэрированных экстрактов кумаринсодержащих лекарственных растений / Е.С. Куракина, М.У. Пхъйо, И.Г. Антропова // Бутлеровские сообщения. – 2016. – Т. 45, № 3. – С. 195-108.
54. Лазарева Д.Н. Стимуляторы иммунитета / Д.Н. Лазарева, Е.К. Алехин. – М.: Медицина, 1985. – 256 с.
55. Ландышев Ю.С. Механизмы действия и основные терапевтические эффекты глюкокортикоидов / Ю.С. Ландышев // Амурский медицинский журнал. – 2014. – Т. 5, № 1. – С. 10-29.
56. Леонтьева Н.И. Морфологические особенности слизистой оболочки желудка у больных с хронической алкогольной интоксикацией, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / Н.И. Леонтьева, И.Т. Щербаков, Н.М. Грачева, Б.Н. Хренников // Лечение и профилактика. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 9-13.
57. Литовский И.А. Гастродуodenальные язвы и хронический гастрит (гастродуоденит). Дискуссионные вопросы патогенеза, диагностики, лечения / И.А. Литовский, А.В. Гордиенко. – СПб.: СпецЛит, 2017. – 302 с.
58. Ложкин А.В. Природные кумарины: методы выделения и анализа (обзор) / А.В. Ложкин, Е.И. Саканян // Химико-фармацевтический журнал. – 2006. – №6. – С. 47–56.
59. Маев И.В. Болезни желудка / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 973 с.
60. Маев И.В. Инфекция *Helicobacter pylori* / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 256 с.
61. Маев И.В. Новые представления о гастропатии, ассоциированной с применением нестероидных противовоспалительных препаратов / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Е.В. Жиляев // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 8. – С. 110-115.

62. Мазуренко Н.Н. Дуоденогастральный рефлюкс у детей: современный взгляд на проблему / Н.Н. Мазуренко // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2018. – Т.17, № 1. – С. 23-33.
63. Макаренко Е.В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в эритроцитах у больных с хроническими заболеваниями печени / Е.В. Макаренко // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 48-50.
64. Медведев И.Н. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях / И.Н. Медведев, А.П. Савченко, С.Ю. Завалишина и др. // Российский кардиологический журнал. – 2009. – Т. 79, №5. – С. 42- 45.
65. Милюков В.Е. Расстройства регионарного кровотока и микроциркуляции в патогенезе острых язв желудка / В.Е. Милюков, Е.Н. Долгов, К.К. Нгуен // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т.11, №3 (43). – С. 12-17.
66. Мирошниченко В.П. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи / В.П. Мирошниченко, Л.Л. Громашевский, М.Г. Касаткина и др. // Лабораторное дело. – 1978. – № 3. – Р. 149-153.
67. Мустафин Р.Д. Роль вегетативной нервной системы в этиологии симптоматических гастродуodenальных язв / Р.Д. Мустафин // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2017. – № 3-2. – С. 36-40.
68. Налимова Н.В. Содержание биологически активных веществ в *Hypericum perforatum* L. и фармакотерапевтическое действие препаратов на его основе (обзор) / Н.В. Налимова, Н.Б. Ефейкина // Acta medica Eurasica. – 2019. – № 3. – С. 1-13.
69. Немерешина О.Н. Биологически активные вещества подорожника большого (*Plantago major* L.) степной зоны / О.Н. Немерешина, Н.Ф. Гусев, Т.Л. Малкова // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2018. – № 3 (71). – С. 113-117.

70. Овсянников В.И. Нейромедиаторы и гормоны в желудочно-кишечном тракте (интегративные аспекты) / В.И. Овсянников. – СПб., 2003. – 136 с.
71. Оленников Д.Н. Химический состав сока каллизии душистой (*Callisia fragrans* Wood.) и его антиоксидантная активность (*in vitro*) / Д.Н. Олеников, И.Н. Зилфикаров, А.А. Торопова, Т.А. Ибрагимов //Химия растительного сырья. – 2008. – № 4. – С. 95-100.
72. Онина С.А. Физико-химический анализ флавоноидов растительного сырья / С.А. Онина, Н.А. Никонова // Национальная ассоциация ученых. – 2016. – Т. 26, № 10. – Р. 84-85.
73. Осадчий В.А. Острые гастродуodenальные эрозии у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью: клинико-эндоскопические особенности и значение нарушений микроциркуляции и функций желудка в их развитии / В.А. Осадчий, Т.Ю. Буканова, Н.И. Быкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 151, № 3. – С. 28–33.
74. Осипова А.С. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и ее осложнения / А.С. Осипова, Ю.К. Сайтова, С.Н. Стяжкина // Вопросы науки и образования. – 2017. – Т. 10, № 9. – С. 66-69.
75. Палий А.Е. Биологически активные вещества пряно-ароматических и лекарственных растений коллекции Никитского ботанического сада / А.Е. Палий, О.А. Гребенникова, В.Д. Работягов, И.Н. Палий // Сборник научных трудов Государственного Никитского ботанического сада. – 2014. – Т. 139. – С. 107-115.
76. Парfenov Э.А. Редокс - регуляция как надежная платформа поиска и разработки лекарств нового типа. Поиск гастропротекторов среди замещенных кумаринов / Э.А. Парfenов, В.А. Трапков, П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, № 3. – С. 22-42.
77. Пархоменко Ю.В. Серотонинергический контроль цитопротективного потенциала слизистой оболочки желудка при язвенной болезни / Ю.В. Пар-

- хоменко, Ю.Ю. Борисов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 11-4. – С. 746-747.
78. Пастушенков А.Л. Роль и место фитотерапии в комплексе лечебно-профилактических мероприятий / А.Л. Пастушенков // Достижения и проблемы современной науки. – СПб., 2016. – С. 66-69.
79. Пахомова И.Г. Возможности применения метилметионинсульфония хлорида как компонента комбинированной терапии язвенной болезни и гастродуodenитов / И.Г. Пахомова // Медицинский совет. – 2018. – № 4. – С. 28-32.
80. Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь / С.И. Пиманов. – М: Медицинская книга, 2000. – 378 с.
81. Плотникова Е.Ю. Гастроэнтеропротекция при лечении эрозивно-язвенных поражений желудка и тонкой кишки / Е.Ю. Плотникова, Л.Г. Вологжанина, А.Г. Короткевич, Т.Ю. Грачева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Т.169, № 9. – С. 17-26.
82. Подолужный В.И. Современные представления о генезе, методах диагностики и хирургического лечения перфоративных язв двенадцатиперстной кишки / В.И. Подолужный // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 73-79.
83. Потапова А.А. Изучение мембраностабилизирующего и антиоксидантного действия байкалина / А.А. Потапова, Е.Г. Доркина, Е.О. Сергеева и др. // Современная наука и инновации. – 2016. – № 1. – С. 148-152.
84. Пятенко Е.А. Язвенная болезнь: изменила ли она свое «лицо»? / Е.А. Пятенко, А.А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 6. – С. 14-19.
85. Растительные ресурсы: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т. 3. Семейство Fabaceae – Apiaceae / Отв. ред. А.Л. Буданцев. – СПб; М.: Товарищество научных изданий КМК, 2010. – 601 с.

86. Рундо А.И. Сравнительный анализ пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / А.И. Рундо, И.В. Волов // Хирургия Беларуси на современном этапе. – Гродно, 2018. – Ч. 1. – С. 492-495.
87. Саватеева-Любимова Т.В. Гастропротективная активность аналогов дипептида глутамил-триптофана и мелатонина / Т.В. Саватеева-Любимова и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – № 2. – С. 17- 21.
88. Самбукова Т.В. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии / Т.В. Самбукова, Б.В. Овчинников, В.П. Ганапольский и др. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 56–63.
89. Самсонов А.А. Защитный барьер слизистой оболочки желудка и возможности лекарственной цитопротекции / А.А. Самсонов, Н.Н. Голубев, Н.Г. Андреев, Н.А. Щербакова // Справочник поликлинического врача. – 2018. – № 6. – С. 40-48.
90. Свистунов А.А. Не ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori* формы хронического гастрита, язвенной болезни и рака желудка / А.А. Свистунов, М.А. Осадчук // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 594-598.
91. Селимзянова Л.Р. Фитотерапия: современное состояние вопроса / Л.Р. Селимзянова, Е.А. Вишнёва, М.В. Федосеенко, Е.А. Промыслова // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т.13, № 5. – С. 488-493.
92. Серенот С.К. Тувинская народная медицина: лекарственные растения, травы, лишайники, грибы с параллельным описанием их использования в китайской, монгольской и тибетской медицинах / С.К. Серенот. – Кызыл, 2009. – 264 с.
93. Симаненков В.И. Клинико-фармакологические особенности применения ребамипида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Литературный обзор / В.И. Симаненков, Е.А. Лутаенко, А.А. Никогосян // Медицинский совет. – 2016. – № 19. – С. 88-95.

94. Скакун Н.П. Сравнительное действие атропина и метацина на внешнесекреторную функцию печени / Н.П. Скакун, А.Н. Олейник // Фармакология и токсикология. – 1967. – № 3. – С. 334-337.
95. Скворцов В.В. Лансопразол в терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / В.В. Скворцов, О.В. Фатеева, Е.М. Скворцова // Медицинский совет. – 2019. – № 3. – С. 125-129.
96. Сосина С.С. Выявляемость *Helicobacter pylori* штамма *Gaga* у взрослых и детей хроническим гастритом по данным РБ № 1 – НЦМ / С.С. Сосина, Ж.В. Винокурова, Е.П. Яковлева и др. // Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. – 2018. – № 1 (10). – С. 5-8.
97. Сулейманов С.Ф. Иммунокорrigирующая терапия больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / С.Ф. Сулейманов, М.Д. Кодиров, Н.С. Усмонова, Д.Ш. Шарипова // Вопросы науки и образования. – 2018. – № 27 (39). – С. 121-123.
98. Тараксин В.В. Выделение рабочего стандартного образца пеуцидиана – ангулярного фурокумарина зонтичных флоры Бурятии и Монголии / В.В. Тараксин, Л.Д. Раднаева, Э.Э. Шульц и др. // Экологобезопасные и ресурсосберегающие технологии и материалы. – Улан-Удэ, 2014. – С. 231-232.
99. Тараксин В.В. Фармакогностическое исследование *Phlojodicarpus sibiricus* (Steph. ex Spreng.) Koso-Pol. и *Phlojodicarpus turczaninovii* Sipl. / В.В. Тараксин: Автореф.дис.... кандидата фармац. наук. – Улан-Удэ, 2011. – 148 с.
100. Тибетская медицина у бурят / Т.А. Асеева и др. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2008. – 324 с.
101. Топчий Н.В. Метилметионинсульфония хлорид в комплексных лечебных и профилактических программах при заболеваниях гастродуodenальной зоны / Н.В. Топчий, А.С. Топорков // Медицинский совет. – 2019. – № 3. – С. 60-68.
102. Торопова А.А. Фармакотерапевтическая эффективность растительного средства «гастрофит» при экспериментальном «рефлюкс-гастрите» / А.А. Торопова, С.В. Цыремпилов, Б.Г. Бальжиров, С.В. Лемза // Бюллетень Во-

сточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – № 1-2. – С. 181–184.

103. Трубицына И.Е. Защитное действие нового соединения – салицилкарнозин – на процесс формирования хронической ацетатной язвы желудка у крыс / И.Е. Трубицына, С.Л. Стволинский, О.И. Куликова и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Т. 163, № 3. – С. 58–64.
104. Трухан Д.И. Функциональные гастроинтестинальные расстройства: выбор прокинетика с позиций коморбидности, клинической эффективности и лекарственной безопасности / Д.И. Трухан // Медицинский совет. – 2017. – № 5. – С. 108-115.
105. Трухманов А.С. Клиническое значение нарушений двигательной функции пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки / А.С. Трухманов, Н.Ю. Ивашкина // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, №8. – С. 127–134.
106. Убеева И.П. Фитотерапия заболеваний желудка / И.П. Убеева, С.М. Николаев, Н.В. Верлан – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2009. – 92 с.
107. Фомина Л.А. Патогенетические основы и эффективность применения блокаторов медленных кальциевых каналов в терапии рецидива язвенной болезни, ассоциированной с артериальной гипертонией / Л.А. Фомина, В.В. Чернин // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 2. – С. 10-14.
108. Хайтов Р.М. Методические рекомендации по доклиническому изучению иммунотропной активности лекарственных средств / Р.М. Хайтов, И.С. Гущин, Б.В. Пинегин и др. // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 624-639.
109. Хлынов И.Б. Значение слизисто-бикарбонатного барьера желудка при кислотозависимых заболеваниях / И.Б. Хлынов, М.В. Чикунова // Российский медицинский журнал. – 2016.– № 17. – С. 1125–1129.
110. Хобракова В.Б. Иммуномодулирующая и антиоксидантная активность настойки *Cimicifuga dahurica* (Turcz.) Maxim / В.Б. Хобракова, А.А. Торопо-

- ва, Я.Г. Разуваева, Д.Э. Гармаев // Биофармацевтический журнал. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 45-51.
111. Циммерман Я.С. Критический анализ концепции о ведущей роли *Helicobacter pylori* инфекции в развитии гастродуodenальных заболеваний / Я.С. Циммерман // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – Т. 28, № 2. – С. 19-27.
112. Цыркунова О.А. Лекарственные растения / О.А. Цыркунова, А.А. Горновский. – Горки, 2019. – 140 с.
113. Чепис М.В. Применение валерианы лекарственной в детской практике / М.В. Чепис, Т.А. Смагина // Университетская медицина Урала. – 2016. – Т. 2, № 3 (6). – С. 43-47.
114. Чечулин Е.С. Подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в историческом аспекте / Е.С. Чечулин // Международный научно-исследовательский журнал. – 2020. – Т. 91, № 1. – С. 83-86.
115. Чижиков Д.А. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: фокус на идиопатические язвы и вегетативную регуляцию / Д.А. Чижиков, Т.В. Копытова, В.И. Борисов // Журнал Медиаль. – 2015. – № 3 (17). – С. 125-138.
116. Чорбинская С.А. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на развитие заболеваний желудочно-кишечного тракта: новые возможности гастро- и энтеропротекции (обзор литературы) / С.А. Чорбинская, Н.А. Кудрявцева, Г.А. Барышникова и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 8. – С. 37-42.
117. Шагалов Л.И. Фуранокумарины корней *Peucedanum hystrich* / Л.И. Шагалов, Г.А. Кузнецова, Л.П. Маркова, В.М. Виноградова // Химия природных соединений. – 1981. – № 4. – С. 518-523.
118. Шахмарданова С.А. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине / С.А. Шахмарданова, О.Н. Гулевская, В.В. Селецкая // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. – № 3. – С. 4-15.

119. Шварц Г.Я. Методические рекомендации по доклиническому изучению нестероидных противовоспалительных средств / Г.Я. Шварц, Р.Д. Сюбаев // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – С.746-758.
120. Шептулин А.А. Симптоматические гастродуodenальные язвы / А.А. Шептулин // Медицинский совет. – 2015. – № 4. – С. 72-75.
121. Шериева А.Ю. Современная диагностика и лечение язвенной болезни / А.Ю. Шериева // International scientific review of the problems and prospects of modern science and education. – Boston, USA, 2019. – С. 97-103.
122. Яицкий Н.А. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / Н.А. Яицкий, В.М. Седов, В.П. Морозов. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 376 с.
123. Яковенко Э.П. Цитопротектор ребамипид в терапии воспалительных и эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта / Э.П. Яковенко, Н.А. Агафонова, А.Н. Иванов и др. // Терапевтический архив. – 2016. – № 4. – С. 88-92.
124. Akanksha P. A detailed review on: recent advances, pathophysiological studies and mechanism of peptic ulcer / P. Akanksha, S. Nikita, W. Pranay, et al. // Research journal of pharmacology and pharmacodynamics. – 2019. – Vol. 11, № 4. – P. 165-170.
125. Akram M. Anti-coagulant activity of plants: mini review / M. Akram, A. Rashid // Journal thromb thrombolysis. – 2017. – № 44. – P. 406-411.
126. Al-Majedy Y. Antioxidant activity of coumarins / Y. Al-Majedy, A. Al-Amiry, A.A. Kadhum, A.B. Mohamad // Systematic reviews in pharmacy. – 2017. – Vol. 8, №1. – P. 24-30.
127. Alnajjar A.S. Evaluation of the Gastrointestinal Clinical, Endoscopic, and Histological Findings in Patients with Bile Reflux Diseases: A Cross-Sectional Study / A.S. Alnajjar, S. Al-Bayat // Mustansiriya medical journal. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 10-15.

128. Alrhman I. Pharmacogenetics of proton pump inhibitors: short review / I. Alrhman, M.A. Madkoor, H.F. Mohammed, et al. // Egyptian journal of hospital medicine. – 2018. – Vol. 70, № 12. – P. 2077-2080.
129. Al-Snafi A.E. *Glycyrrhizaglabra*: a phytochemical and pharmacological review / A.E. Al-Snafi // IOSR Journal of Pharmacy. – 2018. – Vol. 8, № 6. – P. 1-17.
130. Amira S. Relaxant effects of flavonoids on the mouse isolated stomach: structure-activity relationships / S. Amira, A. Rotondo, F. Mule // European Journal Pharmacology. – 2008. – Vol. 599, № 1-3. – P.126-130.
131. Ankita C.B. A review: peptic ulcer disease / C.B. Ankita, G. Nehal, K. Komal, et al. // Pharma science monitor. – 2017. – Vol. 8, № 2. – P. 210-218.
132. Asali A.M. Risk factors leading to peptic ulcer disease: systematic review in literature / A.M. Asali, M.A. Alghamdi, S.A. Fallatah, et al. // International journal of community medicine and public health. – 2018. – Vol. 5 (10). – P. 4617-4624.
133. Baiu I. Risk Factor Modification in Patients with Peptic Ulcer Disease / I. Baiu, D.E. Azagury // The SAGES Manual of Foregut Surgery. Springer Link. – 2019. – P. 643-652.
134. Bansil R. The biology of mucus: composition, synthesis and organization / R. Bansil, B.S. Turner // Advanced drug delivery reviews. – 2018. – Vol. 124 – P. 3-15.
135. Barakat E.A.M.E. Primary bile reflux gastritis versus *Helicobacter pylori* gastritis: a comparative study / E.A.M.E. Barakat, N.F Abbas, N.Y. El-Kholi // The Egyptian journal of Internal Medicine. – 2018. – Vol. 30, № 1. – P. 23-27.
136. Barot K.P. Recent advances and therapeutic journey of coumarins: current status and perspectives / K.P. Barot, S.V. Jain, L. Kremer, et al. // Medicinal Chemistry Researsh. – 2015. – № 24. – P. 2771-2798.
137. Boccellato F. Polarised epithelial monolayers of the gastric mucosa reveal insights into mucosal homeostasis and defence against infection / F. Boccellato, S. Woelffling, A. Imai-Matsushima, et al. // Gut. – 2019. – Vol. 68, №3. – P. 400-413.

138. Brumbarova T. Molecular mechanisms governing *Arabidopsis* iron uptake / T. Brumbarova, P. Bauer, R. Ivanov // Trends in Plant Science. – 2015. – Vol. 20, № 2. – P. 124-133.
139. Carvalho A.R. *Urtica* spp.: phenolic composition, safety, antioxidant and anti-inflammatory activities / A.R. Carvalho, G. Costa, A. Figueirinha, et al. // Food Research International. – 2017. – Vol. 99, № 1. – P. 485-494.
140. Chauhan S. Dual inhibition of arachidonic acid pathway by mulberry leaf extract / S. Chauhan, U. Devi, V.R. Kumar, et al. // Journal Inflammopharmacology. – 2015. – Vol.23 (1). – P. 65-70.
141. Cherian B.V. Anti-nociceptive effect of 7-methoxy coumarin from *Eupatorium Triplinervevahl* (Asteraceae) / B.V. Cherian, P. Kadirvelu, J. Nadipelly, et al. // Pharmacognosy Magazine. – 2017. – Vol. 49, № 13. – P. 81-84.
142. Cherkas A. 4-hydroxynonenal in redox homeostasis of gastrointestinal mucosa: implications for the stomach in health and diseases / A. Cherkas, N. Zarkovic // Antioxidants. – 2018. – Vol. 7. – P. 118-132.
143. Chun J. Anti-inflammatory activity of standardized fraction from *Inula helenium* L. via suppression of NF-κB Pathway in RAW 264.7 Cells / J. Chun, K. Song, Y.S. Kim // Natural Product Research. – 2019. – Vol. 25, № 1. – P. 16-22.
144. Couture L. Troubleshooting the rabbit ferric chloride-induced arterial model of thrombosis to assess in vivo efficacy of antithrombotic drugs / L.Couture, L.P. Richer, M. Mercier, et al. // Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. – 2013. – Vol. 67. – P. 91-97.
145. Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibodyforming cells / A.J. Cunningham // Nature. – 1965. – Vol. 207, № 5001. – P.1106-1107.
146. Dawood D.H. New coumarin derivatives as potent selective COX-2 inhibitors: synthesis, anti-inflammatory, QSAR, and molecular modeling studies / D.H. Dawood, R.Z. Batran, T.A. Farghaly, M.A. Khedr // Arch. Pharm. Chem. Life. Sci. – 2015. – № 348. – P. 875-888.

147. Duric K. Anticoagulant activityof some *Artemisia dracunculus* leaf extracts / K. Duric, E.E. Kovac-Besovic, H. Hiksic, et al. // Bosnian Journal of Basic Medical Sciences. – 2015. – Vol. 15 (2). – P. 9-14.
148. Emami S. Current developments of coumarin-based anti-cancer agents in medicinal chemistry / S. Emami, S. Dadashpour // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol. 102, № 18. – P. 611-630.
149. Francišković A. Chemical composition and immunomodulatory effects of *Urtica dioica* L. (Stinging Nettle) extracts / A. Francišković, R. Gonzalez-Pérez, D. Orčić, et al. // Phytotherapy Research. – 2017. – Vol. 31, № 8. – P. 1183-1191.
150. Gagliotti V.M. *In vitro* and *in vivo* experimental model-based approaches for investigating anti-inflammatory properties of coumarins / V.M. Gagliotti, V. Silvana, T.S. Frode // Current Medicinal Chemistry. – 2018. – Vol. 25, № 12. – P. 1446-1476.
151. Galura G.M. Gastroduodenal injury: role of protective factors / G.M. Galura, L.O. Chavez, A. Robles, R. McCallum // Current Gastroenterology reports 21. – 2019. – Vol. 34. – P. 1-8.
152. Ganbaatar J. Coumarins from *Peucedanum hystrix* growing in Mongolia / J. Ganbaatar, E.E. Shults, D. Otgonsuren, et al. // Mongolian Journal of Chemistry. – 2011. – № 12. – P. 42-49.
153. Germoush M.O. Umbelliferone prevents oxidative stress, inflammation and hematological alterations, and modulates glutamate-nitric oxide-cGMP signaling in hyperammonemic rats / M.O. Germoush, S.I. Othman, M.A. Al-Qaraawi, et al. // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2018. – Vol. 102. – P. 392-402.
154. Ghasemian A., Herbal medicine as an auspicious therapeutic approach for the eradication of *Helicobacter pylori* infection: A concise review / A. Ghasemian, F. Fattahi, S.K.S. Mostafavi, et al. // Journal of Cellular physiology – 2019. – Vol. 234, № 10. – P. 16847-16860.
155. Griffin R.J. Selective Benzopyranone and pyrimido[2,1-a]isoquinolin-4-one Inhibitors of DNA-Dependent protein kinase: synthesis, structure–activity studies, and radiosensitization of a human tumor cell Line *in vitro* / R.J. Griffin, G. Fon-

- tana, B.T. Golding, et al. // Journal of Medicinal Chemistry. – 2005. – Vol. 48. – P. 569-585.
156. Grover J. Coumarins as privileged scaffold for anti-inflammatory drug development / J. Grover, S.M. Jachak // The Royal Society of Chemistry. – 2015. – № 5. – P. 38892-38905.
157. Gyires K. Similar and distinct mechanisms in the protective processes of upper and lower gastrointestinal tract / K. Gyires, Sz.B. Laszlo, B. Lasar, Z.S. Zadori // Current pharmaceutical design. – 2018. – Vol. 2, № 18. – P. 1936-1946.
158. Hashim F.J. Separation, characterization and anticoagulant activity of coumarin and its derivatives extracted from *Melilotus officinalis* / F.J. Hashim, S.M. Hussain, M.S. Shawkat // Biosciences Biotechnology Research Asia. – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 13-23.
159. Heide L. The aminocoumarins: biosynthesis and biology / L. Heide // Natural Product. Reports. – 2009. – Vol. 26. – P. 1241 -1250.
160. Hooi J.K. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis / J.K. Hooi, W.Y. Lai, W.K. Ng, et al. // Gastroenterology. – 2017. – Vol. 153, № 2. – P. 420–429.
161. Hussain M.I. Natural product coumarins: biological and pharmacological perspectives / I.M. Hussain, Q.A. Syed, M.N.K. Khattak, et al. // Biologia. – 2019. – Vol. 74. – P. 863-888.
162. Huyut Z. Antioxidant and antiradical properties of selected flavonoids and phenolic compounds / Z. Huyut, F. Beydemir, E.Gülçin // Biochemistry Research International. – 2017. – Vol. 2017: 10.1155/2017/7616791
163. Ibrar A. Developing hybrid molecule therapeutics for diverse enzyme inhibitory action: Active role of coumarin-based structural leads in drug discovery / A. Ibrar, S.A. Shehzadi, I. Khan // Bioorganic&Medicinal Chemistry. – 2018. – Vol. 26. – P. 3731-3762.
164. Jamuna S. Confertin and scopoletin from leaf and root extracts of *Hypochaeris radicata* have anti-inflammatory and antioxidant activities / S. Jamuna, K.

Karthika, S. Paulsamy, et al. // Industrial Crops and Products. – 2015. – Vol. 70. – P. 221–230.

165. Jiang G. Anti-tumor effects of osthole on ovarian cancer cells *in vitro* / G. Jiang, J. Liu, B. Ren, et al. // Journal of Ethnopharmacology. – 2016. – Vol. 193, № 4. – P. 368-376.
166. Johnson K.S. Colonization, localization and inflammation: the roles of *H. pylori* chemotaxis *in vivo* / K.S. Johnson, K.M. Ottemann // Current Opinion in Microbiology. – 2018. – № 4. – P. 51-57.
167. Jung Y.S. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication / Y.S. Jung, E.H. Kim, C.H. Park // Alimentary Pharmacology&Therapeutics. – 2017. – Vol. 46. – P. 106-114.
168. Kaur C. Scopoletin derivetives and their biological activities: A review / C. Kaur, M. Mukonde, R. Kumar, et al. // Our Heritage. – 2019. – Vol. 67, № 7. – P. – 426-445.
169. Kavitt R.T. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease / R.T. Kavitt, A.M. Lipowska, A. Anyane-Yeboa, I.M. Gralnek // The American journal of medicine. – 2019. – Vol. 132, № 4. – P. 447-456.
170. Kempenich J.W. Acid peptic disease / J.W. Kempenich, K.R. Sirinek // Surgical clinics of North America. – 2018. – Vol. 98, № 5. – P. 933-944.
171. Khan A.M. The Role of proton pump inhibitors in the management of upper gastrointestinal disorders / A.M. Khan, C.W. Howden // Gastroenterol Hepatol (N Y). – 2018. – Vol. 14, №3. – P. 169–175.
172. Khatereh A. Concise overview: A review on natural antioxidants and important herbal plants on gastrointestinal system / A. Khatereh, H. Afshin, A.A. Nosrati, M. Mona, A. Saber // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2019. – Vol. 12, № 2. –P. 841-847.
173. Khoder G. Potential role of probiotics in the management of gastric ulcer (Review) / G. Khoder, A.A. Al-Menhali, F. Al-Yassir, S.M. Karam // Experimental and therapeutic medicine. – 2016. – Vol. 12. – P. 3-17.

174. Kim K. A review of antiplatelet activity of Traditional medicinal herbs on integrative Medicine studies / K. Kim, K. Park // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2019. – Vol. 2019. – P. 1-18.
175. Kirsch G. Natural and synthetic coumarins with effects on inflammation / G. Kirsch, A.B. Abdelwahab, P. Chaimbault // Molecules. – 2016. – Vol. 21, №10. – P. 1-13.
176. Kobayashi S. Efficacy and safety of eradication therapy for elderly patients with helicobacter pylori infection / S. Kobayashi, S. Joshi, C. Yamamoto, et al. // Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol. 98, № 30. – P. 1-5.
177. Komal B. Milk-Alkali Syndrome: a forgotten cause of metabolic alkalosis / B. Komal, J. Ansari, M. Ezer, S. Sen // Journal of Medical Cases. – 2018. – Vol. 9, № 5. – P. 145-146.
178. Kontogiorgis C. Studies on the antiplatelet and antithrombotic profile of anti-inflammatory coumarin derivatives / C. Kontogiorgis, O. Nicolotti, G.F. Mangiatordi, et al. // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol. 30, № 6. – P. 925-933.
179. Kostova I. Coumarins as antioxidants / I. Kostova, S. Bhatia, P. Grigorov, et al. // Current Medicinal Chemistry. – 2011. – Vol. 18, № 25. – P. 3929–3951.
180. Krishna R.J. Synthesis and pharmacological evaluation of Schiff bases of 7-amino-4-methyl coumarins as novel anti-inflammatory agents / R.J. Krishna, A. Pandagale, P.M. Ronad, et al.// Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2019. – Vol. 5, №4. – P. 693-700.
181. Kubrak T. Natural and synthetic coumarins and their pharmacological activity / T. Kubrak, R. Podgórski, M. Sompor // European Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2017. – Vol. 15. – № 2. – P. 169–175.
182. Kuldipsinh P.B. Recent advances and therapeutic journey of coumarins: current status and perspectives / P.B. Kuldipsinh, V.J. Shailesh, K. Laurent, et al. // Medicinal Chemistry Researsh. – 2015. – № 24. – P. 2771-2798.

183. Kumar A. Diagnostic approach & pharmacological treatment regimen of Peptic Ulcer Disease / A. Kumar, V. Ashwlayan, M. Verma // Pharmacy and Pharmaceutical Research Open Acc J. – 2019. – Vol. 1 (1). – P. 1-12.
184. Kuna L. Peptic ulcer disease: a brief review of conventional therapy and herbal treatment options / L. Kuna, J. Jakab, R. Smolic, et al. // Clinical Medicine. – 2019. – № 8. – P. 179-198.
185. Kwon Y-J. A Review of the Pharmacological efficacy and safety of licorice root from corroborative clinical trial findings / Y-J. Kwon, D-H. Son, T-H. Chung, Y-J. Lee // Journal of Medicinal Food. – 2020. – Vol. 23, № 1. – P. 12-20.
186. Lee S. Rebamipide induces the gastric mucosal protective factor, cyclooxygenase-2, via activation of 5'-AMP-activated protein kinase / S. Lee, S. Jeong, W. Kim, et al. // Biochemical and biophysical research communications. – 2017. – Vol. 483, № 1. – P. 449-455.
187. Lei L. Coumarin derivatives from *Ainsliaea fragrans* and their anticoagulant activity / L. Lei, Y. Xue, Z. Liu, et al. // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5 (13544). – P. 1-9.
188. Letchamo W. An alternative potential natural genetic resource: Sea Buckthorn [*Elaeagnus rhamnoides* (syn.: *Hippophae rhamnoides*)] / W. Letchamo, M. Ozturk, V. Altay, et al. // Global Perspectives on Underutilized Crops. – 2018. – P. 25-82.
189. Li R. Analgesic effect of coumarins from *Radix angelicae pubescens* is mediated by inflammatory factors and TRPV1 in a spared nerve injury model of neuropathic pain / R. Li, C. Zhao, M. Yao, et al. // Journal of Ethnopharmacology. – 2017. – Vol. 195. – P. 81-88.
190. Litou C. Effects of medicines used to treat gastrointestinal diseases on the pharmacokinetics of coad-ministered drugs: a pearl review / C. Litou, A. Effinger, E.S. Kostewicz, et al. // Journal of pharmacy and pharmacology. – 2019. – Vol. 71. – P. 643-673.

191. Liua S-Y. An Efficient synthesis of angelmarin and its analogs / S-Y. Liua, N. Xua, L-J. Liub, et al. // Natural Product Communications. – 2017. – Vol. 12, № 12. – P. 1873-1875.
192. Lu J. Anti-Inflammatory effect of columbianetin on lipopolysaccharide-stimulated human peripheral blood mononuclear cells / J. Lu, K. Fang, S. Wang, et al. // Mediators of Inflammation. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1-8.
193. Mahima M. A review on peptic ulcer, its causes and treatment / M. Mahima, S. Bhavesh, G.P. Kumar // International journal of pharmaceutical erudition. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 25-30.
194. Majouli K. Anti-inflammatory activity and gastroprotective effect of *Heritiacheirifolia* L. roots extract / K. Majouli, A. Hamdi, A. Abdelhamid, et al. // Journal of Ethnopharmacology. – 2018. – Vol. 217. – P. 7-10.
195. Majumdar D. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcers / D. Majumdar, J. Bebb // Medicine. – 2019. – Vol. 47, №5. – P. 292-300.
196. Matran I.M. Alternative therapies in gastric hypersecretion / I.M. Matran, A. Farcaş, M. Bojita, et al. // Farmacia. – 2017. – Vol. 65, № 3. – P. 323-328.
197. Mazimba O. Umbelliferone: sources, chemistry and bioactivities review / O. Mazimba // Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University. – 2017. – Vol. 55, № 2. – P. 223-232.
198. McCabe IV M.E. New causes for the old problem of bile reflux gastritis / M.E. McCabe IV, C.K. Dilly // Clinical gastroenterology and hepatology. – 2018. – Vol. 16. – P. 1389-1392.
199. Mehta D. Ulcer – Review on types, anti-ulcer drugs, anti-ulcer medicinal plants, anti-ulcer drug market, diagnostics and current global clinical trials status / D. Mehta // Inventi Rapid: Pharmacy Practice. – 2016. – № 2. – P. 1-8.
200. Min K-J. Angelicin potentiates TRAIL-induced apoptosis in renal carcinoma Caki cells through activation of caspase 3 and down-regulation of c-FLIP expression / K-J. Min, H.J. Um, S.U. Seo, et al. // Drug Development Research. – 2018. – Vol. 79, № 1. – P. 3-10.

201. Mira A. Antiplatelet and anticoagulant activities of *Angelica shikokiana* extract and its isolated compounds / A. Mira, W. Alkhiary, K. Shimizu // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. – 2017. – № 23, № 1. – P. 91-99.
202. Mohammad A. Pharmacological activities and phytochemistry of various plant containing coumarin derivatives / A. Mohammad // Current Science Perspectives. – 2015. – № 1 (3). – P. 77-90.
203. Mohod S.M. Gastroprotective potential of pentahydroxy flavone isolated from *Madhuca indica* J.F. Gmel. leaves against acetic acid-induced ulcer in rats: The role of oxido-inflammatory and prostaglandins markers / S.M. Mohod, A.D. Kandhare, S.L. Bodhankar // Journal of Ethnopharmacology. – 2016. – Vol. 182. – P. 150-159.
204. Moreski D.A.B. Healing action of medicinal plants: a review / D.A.B. Moreski, E.V. Leite-Mello, F.G. Bueno // Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 63-69.
205. Mousavi B.S.S. Treatment of *Helicobacter pylori* infection by herbal drugs; a review on current data / B.S.S. Mousavi, S. Naghdifar, M. Rafieian-Kopaei // Journal of Preventive Epidemiology. – 2016. – Vol. 1, №1. – P. 1-5.
206. Najafian Y. *Plantago major* in Traditional Persian Medicine and modern phytotherapy: a narrative review / Y. Najafian, S.S. Hamedi, M.K. Farshchi, Z. Feyzabadi // Electron Physician. – 2018. – Vol. 10, № 2. – P. 6390-6399.
207. Narayanan M. Peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection / M. Narayanan, K.M. Reddy, E. Marsicano // Missouri Medicine. – 2018. – № 115 (3). – P. 219-220.
208. Odenwald M.A. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? / M.A. Odenwald, J.R. Turner // Gastroenterology & Hepatology. – 2017. – Vol. 14. – P. 9-21.
209. Ommurugan B. Pharmacotherapy of peptic ulcer disease and latest research / B. Ommurugan, V. Rao // Gastritis – new approaches and treatments. – 2019. – P. 1-16.

210. Park J.U. Gastroprotective effects of plants extracts on gastric mucosal injury in experimental sprague-dawley rats / J.U. Park, J.H. Kang, A.A. Rahman, et al. // BioMed Research International. – 2019. – Vol. 2019. – P. 1-11.
211. Park S.-H. Antinociceptive profiles and mechanisms of orally administered coumarin in mice / S.-H. Park, Y.-B. Sim, Y.-J. Kang, et al. // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2013. – Vol. 36, № 6. – P. 925-930.
212. Pastorino G. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review / G. Pastorino, L. Cornara, S. Soares, et al. // Phytotherapy Research. – 2018. – Vol. 32, № 12. – P. 2323-2339.
213. Pineda-Peña E.A. Phytotherapy for the Gastric Ulcer Treatment / E.A. Pineda-Peña, J.A. Velázquez-Moyado, A. Orona-Ortíz, et al. // Ulcer Treatment. – 2018. – P. 2-62.
214. Rahini D. *In vitro* antioxidant activity of *Artobotrys hexapetallus* / D. Rahini, R. Anuradha // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2014. – Vol. 5, № 2. – P. 396- 405.
215. Rédei D. Bioactivity-guided investigation of the anti-inflammatory activity of *Hippophae rhamnoides* / D. Rédei, N. Kúsz, N. Jedlinszki, et al. // Planta Med. – 2018. –Vol. 84 (1). – P. 26-33.
216. Rees C.J. Peptic ulcer disease / C.J. Rees, C.V. Pollack Jr., V.G Riese // Differential diagnosis of cardiopulmonary disease. Springer, Cham. – 2019. – P. 769-778.
217. Revankar H.M. Coumarins scaffolds as COX inhibitors / H.M. Revankar, S.N.A. Bukhari, G.B. Kumar, H-L. Qin // Bioorganic Chemistry. – 2017. – № 17. – P. 146-159.
218. Sałaga M. Pharmacological treatment of peptic ulcer disease / M. Sałaga, P. Mosińska // Introduction to Gastrointestinal Diseases. – 2017. – Vol. 2. – P. 39-51.
219. Samar S.A. Anti-inflammatory and gastroprotective potential of leaf essential oil of *Cinnamomum glanduliferum* in ethanol-induced rat experimental gastritis / S.A. Samar, A.A.J. Gehad, A.E. Omayma // Pharmaceutical Biology. – 2017. – Vol. 55, № 1. – P. 1654-1661.

220. Sarfraz M. Peptic ulcer disease / M. Sarfraz // Indep Rev Jan-Jun. – 2018. – Vol. 20 (1-6). – P. 48-53.
221. Shaik I.H. Rapid determination of reduced and oxidized glutathione levels using a new thiol-masking reagent and the enzymatic recycling method: Application to the rat liver and bile samples / I.H. Shaik, R. Mehvar // Analytical and Bioanalytical Chemistry. – 2006. – Vol. 385, № 1. – P.105-113.
222. Sharma A. Clinical features and outcomes of gastric ischemia / A. Sharma, S. Mukewar, S.T. Chari, et al. // Digestive Diseases and Sciences. – 2017. – Vol. 62. – P. 3550-3556.
223. Sharma P. Reliving 25 years of experience with Omeprazole in acid-peptic diseases / P. Sharma // Journal of the Association of Physicians of India. – 2018. – Vol. 66. – P. 72-78.
224. Shen B-B. Analysis of the phytochemistry and bioactivity of the Genus *Polygonum* of Polygonaceae / B-B. Shen, Y-P. Yang, S. Yasamin, et al. // Digital Chinese Medicine. – 2018. – Vol. 1, № 1. – P. 19-36.
225. Shi L. Bioactivities, isolationandpurification methods of polysaccharides from natural products: A review / L. Shi // International journal of biological macromolecules. – 2016. – Vol. 92. – P.37-48.
226. Shirley D.W. The therapeutic versatility of antihistamines. A comprehensive review / D.W. Shirley, J. Sterrett, N. Haga, C. Durham // The Nurse Practitioner. – 2020. – Vol. 45, №2. – P. 8-21.
227. Shults E.E. Plant coumarins. IX.\* Phenolic compounds of Ferulopsis hystrix growing in Mongolia. Cytotoxic activity of 8,9-dihydrofurocoumarins / E.E. Shul'ts, T.N. Petrova, M.M. Shakirov, et al. // Chemistry of Natural Compounds. – 2012. – Vol. 48, № 2. – P. 211-217.
228. Song P-P. Evaluation of antifungal activities and structure–activity relationships of coumarin derivatives / P-P. Song, J. Zhao, Z.-L. Liu, et al. // Pest Management Science. – 2017. – Vol. 73, № 1. – P. 94–101.
229. Srivastava P. Synthesis, anti-inflammatory, analgesic, 5-lipoxygenase (5-LOX) inhibition activities, and molecular docking study of 7-substituted coumarin

- derivatives / P. Srivastava, V.K. Vyas, B. Variya, et al. // Bioorganic Chemistry. – 2016. – Vol. 67. – P. 130–138.
230. Strand D.S. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review / D.S. Strand, D. Kim, D.A. Peura // Gut Liver. – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 27–37.
231. Taraskin V.V. Fatty-acid composition of rhizomes and roots of *Phlojodicarpus sibiricus* and *Ferulopsis hystrix* / V.V. Taraskin, L.D. Radnaeva, O.A. Anenkhonov, I.F. Pavlov // Chemistry of Natural Compounds. – 2015. – Vol. 51, № 5. – P. 948-950.
232. Thomas S. Pharmacological review of anti ulcer screening / S. Thomas, M. Femeesh, K. Nafia, et al. // World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. – 2017. – Vol. 6 (5). – P. 1369-1387.
233. Toda K. Are proton pump inhibitors Suitable Medicine to Prevent Gastrointestinal Events Due to Non-steroidal anti-inflammatory drugs? / K. Toda // Journal Pharmacy Practice and education. – 2018. – Vol. 1, № 2. – P. 1-17.
234. Tomasz K. Natural and synthetic coumarins and their pharmacological activity / K. Tomasz, P. Rafał, S. Monika // European Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2017. – Vol. 15, № 2. – P. 169-175.
235. Vasconcelos L.H.C. Flavonoid galetin 3,6-dimethyl ether attenuates guinea pig ileum contraction through K<sub>B</sub> channel activation and decrease in cytosolic calcium concentration / L.H.C. Vasconcelos, A.Cd.C. Correia, I.L. Ld. Souza // European Journal of Pharmacology – 2015. – Vol. 767. – P. 52-60.
236. Vernon A.H. Medical management of peptic ulcer disease / A.H. Vernon // The SAGES manual of foregut surgery. – Springer Link, 2019. – P. 653-659.
237. Wang Y.Y. Inhibitionof platelet aggregation by polyaspartoyll-arginine and its mechanism/ Y.Y. Wang, Z.Y. Tang, M. Dong et al. // Acta Pharmacologica Sinica. – 2004. – № 25. – P.469-473.
238. Wani T.A. Bioactive profile, health benefits and safety evaluation of sea buckthorn (*Hippophae hamnoides* L.): a review / T.A. Wani, S.M. Wani, M. Ahmad, et al. // Journal Cogent food & Agriculture. – 2016. – Vol. 2, № 1. – P. 1-9.

239. Wanjari A.S. An Overview on Herbal Medicine / A.S. Wanjari, D.S. Wanjari // Research Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. 14-17.
240. Werbel T. Ranitidine-associated sleep disturbance: case report and review of h2 antihistamine-related central nervous system adverse effects / T. Werbel, P.R. Cohen // Cureus. – 2018. – Vol. 10, № 4. – P. 1-5.
241. Whitman Z. Gastric disorders: modifications of gastric content, antacids and drugs influencing gastric secretions and motility / Z. Whitman, D.H.R. O'Neil // Anaesthesia & Intensive care medicine. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 25-29.
242. Xu Q. Anti-inflammatory and analgesic activity of aqueous extract of *Flos populi* / Q. Xu, Yu. Wang, S. Guo, et al. // Journal of Ethnopharmacology. – 2014. – № 152. – P. 540-545.
243. Yandrapu H. Protective factors of the gastric and duodenal mucosa: an Overview / H. Yandrapu, J. Sarosiek // Current Gastroenterology Reports. – 2015. – Vol. 17, № 24. – P. 23-34.
244. Yang L. New insights into the antibacterial activity of hydroxycoumarins against *Ralstonia solanacearum* / L. Yang, W. Ding, Y. Xu, et al. // Molecules. – 2016. – Vol. 21, № 468. – P. 123-143.
245. Yip H.C. Importance of timely eradication of *Helicobacter pylori* to prevent peptic ulcer recurrence and gastric cancer / H.C. Yip, A.Y.B. Teoh // Gastrointestinal endoscopy. – 2018. – Vol. 88, № 2. – P. 251-252.
246. Zhu J-J. Pharmacological and nutritional effects of natural coumarins and their structure–activity relationships / J-J. Zhu, J-G. Jiang // Molecular Nutrition & Food Research. – 2018. – Vol. 62, № 14.