

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Мірзалієв Мірзахан Темірланович

УДК 615.243:616.33–002.44:615.451.16:665.335.82:577.352.24

ДИСЕРТАЦІЯ

**Експериментальне дослідження ефективності екстракту капусти
городньої (*Brassica oleracea* L.) при виразкових ураженнях шлунка**

226 – фармація

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ М. Т. Мірзалієв

Науковий керівник: Кононенко Надія Миколаївна

доктор медичних наук, професор

Харків – 2020

АНОТАЦІЯ

Мірзалієв М.Т. Експериментальне дослідження ефективності екстракту капусти городньої (*Brassica oleracea* L.) при виразкових ураженнях. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація» (22 – охорона здоров'я). – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2020.

Дисертаційну роботу присвячено виявленню гастропротекторних властивостей сухого екстракту з надземної частини капусти городньої. Капуста городня має багатовіковий досвід застосування в народній медицині і світову популярність завдяки своїм унікальним властивостям. Вона культивується по всій території України і має достатню сировинну базу. Сухий екстракт з капусти городньої (СЕКГ) містить комплекс БАР: флавоноїди, органічні кислоти, полісахариди, сірковмісні глікозиди – глікобрасидін, неоглікобрасидін, пектинові речовини, похідні гідроксикоричної кислоти, поліфеноли, кумарини, каротиноїди, сапоніни, а також специфічні БАР - метил-метіонін-сульфон, індол-3-карбінол, сірковмісні глікозиди (сульфорафан). Аналізуючи викладене можна зробити висновок, що БАР СЕКГ мають всі властивості, які необхідні для лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки. Розглянувши фітохімічні властивості капусти городньої, можна стверджувати про наявність вираженого противиразкового потенціалу БАР, що входять до її складу, а створення препаратів на основі екстракту капусти городньої дозволить розширити і оптимізувати фітотерапію виразкової хвороби.

Тому метою даної роботи стало вивчення фармакологічної (гастропротекторної) активності СЕКГ та експериментальне обґрунтування його застосування. Для досягнення поставленої мети дисертаційної роботи нами був поетапно проведений комплекс фармакологічних досліджень, який включав вирішення таких завдань – як теоретичне обґрунтування доцільності

створення нових лікарських препаратів на основі БАР капусти городньої, а зокрема, для корекції захворювань шлунково-кишкового тракту; дослідження фармакологічних властивостей та проведення поглибленого вивчення противиразкової дії СЕКГ, а саме, дослідження противиразкової активності на моделях гострих, підгострих і хронічних виразкових уражень слизової оболонки шлунка у щурів.

На першому етапі було досліджено і обґрунтовано противиразкові складові СЕКГ. На моделях гострого карагенінового та зимозанового набряку лапи у дослідних тварин найбільшу ефективність СЕКГ виявляє в дозі 50 мг/кг, яку обрано як умовно-терапевтичну для подальших експериментів.

Альтерація є пусковим механізмом будь-якого запального процесу незалежно від етіологічного чинника. Вплив СЕКГ у дозі 50 мг/кг на перебіг альтеративної запальної реакції вивчали на моделі альтеративного запалення шкіри та підшкірної клітковини у щурів, яке викликали підшкірним введенням розчину оцтової кислоти одночасно із внутрішньоочеревинним введенням декстрану. Встановлено виражену антиальтеративну та ранозагоювальну дію СЕКГ, про що свідчило прискорення швидкості загоєння та зменшення площі ран під впливом СЕКГ з 4-го дня лікування. За швидкістю загоєння ран СЕКГ перевершує дію препарату порівняння - альтану на дев'яту добу лікування в 1,5 рази.

Можливу антипроліферативну активність (здатність речовин зменшувати утворення грануляційно-фіброзної тканини) СЕКГ вивчали на моделі «ватної гранульоми» у щурів. Екстракт капусти гальмував утворення гранульоми: маса сухої грануляційно-фіброзної тканини достовірно зменшилася на 29% у порівнянні з нелікованим контролем, але поступався за своєю ефективністю препарату порівняння – індометацину, який гальмував утворення гранульоми на 44%.

Перебіг виразкового процесу шлунку та дванадцятипалої кишки характеризується наявністю больового синдрому, тому для препаратів, призначених для корекції запалення слизової оболонки шлунка та

дванадцятипалої кишки, важлива аналгетична дія. Для вивчення механізмів периферичної аналгетичної дії СЕКГ використовували модель «ощовокислих корчів». Аналіз отриманих результатів свідчить про здатність СЕКГ вірогідно зменшувати кількість корчів у мишей у порівнянні з контрольною групою.

Досліджуваний СЕКГ проявляв помірну знеболюючу дію і зменшував сприйняття больових подразнень на 35% у порівнянні з контролем. Препарат порівняння метамізол натрію зменшував чутливість ноцицепторів щодо хімічного подразника на 54%, а альтан – на 26%. Тобто, досліджуваний сухий екстракт капусти городньої перевершував за аналгетичною активністю рослинний препарат порівняння альтан, але поступався синтетичному препарату порівняння – метамізолу натрію. Це свідчить про те, що СЕКГ здатний пригнічувати больовий синдром за рахунок гальмування біохімічних альгогенів (серотоніну, гістаміну, брадикініну).

До складу СЕКГ входять флавоноїди, каротиноїди, аскорбінова кислота, мікроелементи які є природними антиоксидантами та забезпечують його антиоксидантну і репаративну дії. Антиоксидантний ефект є одним із компонентів мембраностабілізуючої дії. Встановлено, що сухий екстракт капусти городньої має мембранопротекторну дію на рівні 56%, яка за вираженістю перевищувала дію препарату порівняння альтан (44%).

Сірковмісні глюкозинолати і сульфорафан СЕКГ мають ще одну надзвичайно важливу фармакологічну дію – антимікробну та бактерицидну проти *Helicobacter pylori*, яка відіграє найважливішу етіологічну роль майже всіх виразкових уражень шлунку та дванадцятипалої кишки.

Результати дослідження антимікробної активності показали, що СЕКГ впливає на збудників запальних процесів шлунково-кишкового тракту – бактерій кишково-тифозної групи.

Результати проведених досліджень дозволили встановити у СЕКГ протизапальні, антиальтеративні, ранозагоювальні, антипроліферативні,

аналгетичні, мембраностабілізуючі, антиоксидантні і антимікробні властивості.

Аналіз отриманих результатів дозволив визначити спектр фармакологічної дії СЕКГ як достатній, щоб забезпечити виражений позитивний лікувальний вплив на перебіг виразкової хвороби шлунка. Саме тому наступним етапом нашої роботи стало вивчення специфічної фармакологічної активності СЕКГ на експериментальних моделях гострих, підгострих і хронічних виразок шлунка у щурів.

У результаті експерименту встановлено, що СЕКГ на всіх моделях виразок здатен чинити лікувальну дію на слизову оболонку шлунка дослідних тварин і позитивно впливати на перебіг пептичного ушкодження шлунку. На моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка у щурів дослідження показали, що під впливом лікувально-профілактичного застосування СЕКГ знижується кількість тварин з виразками, площа виразок і значення виразкового індексу. Противиразкова активність СЕКГ становила 96,5%, що на 17,9% більш ніж при лікуванні альтаном. При морфологічному дослідженні встановлено, що під впливом СЕКГ значно зменшувалась виразність гострого виразково-ерозивного процесу, гемокапілярних розладів і набряку, відбувалося обмеження зон деструкцій, стабілізувалися процеси мукоїдного синтезу, зменшувалась виразність пепсино- і кислотоутворення (за морфологічним станом парієтальних та головних клітин). Все це дозволяє стверджувати, що СЕКГ чинить лікувальну дію на слизову оболонку шлунка і за виразністю гастропротекторної дії перевищує дію вітчизняного рослинного препарату порівняння – альтану.

Моделювання гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка в щурів супроводжується активацією системи гідролізу, що проявляється збільшенням трипсиноподібних і еластазоподібних протеїназ і зниженням місцевого антипротеїназного потенціалу гастродуоденальної зони. Введення СЕКГ призводило до зниження активності місцевих неспецифічних протеолітичних ферментів та активації інгібіторів протеїназ слизової

оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, що перевищувало активність альтану. Під впливом комбінованого застосування СЕКГ та омепразолу спостерігалась повна нормалізація стану місцевого неспецифічного протейназ-інгібіторного потенціалу гастродуоденальної зони.

СЕКГ при гострому виразковому ураженні шлунка сприяє процесам відновлення високомолекулярних білків та фосфоліпідів в клітинах слизової оболонки шлунка, що призводить до відновлення структурно-функціонального стану слизової оболонки за типом реституції.

Експериментальна виразка шлунка, викликана ацетилсаліциловою кислотою, за тривалістю і характером перебігу являє собою субхронічне ураження слизової оболонки шлунка і розглядається як модель виразки, що має клінічний аналог у людей, які вживають аспірин.

На моделі АСК-гастропатії досліди показали, що СЕКГ знижує набряк і запалення слизової оболонки, пошкодження якої зменшується у 3,3 рази у порівнянні з контролем. За противиразковою активністю досліджуваний СЕКГ (83%) та інгібітор протонної помпи – омепразол (81%) майже рівні, а гастропротекторна дія альтану на 11% поступається СЕКГ. Максимальну противиразкову активність проявляє комбінація СЕКГ з омепразолом (94%), яка достовірно зменшує ризик розвитку пошкоджень СОШ та перевершує монотерапію СЕКГ, омепразолом та альтаном.

Серед факторів гастропротекції значну роль відіграє достатня функціональна активність слизового шару, основним компонентом якого є слиз – мукоїдний секрет, що забезпечує захисну функцію слизового бар'єру. Оцінка стану слизової оболонки залозистого відділу шлунка щурів підтвердила, що СЕКГ у дозі 50 мг/кг достовірно відновлював здатність покривних клітин епітелію до нормальної секреції нейтральних мукополісахаридів у слизовій оболонці шлунка тварин з АСК-гастропатією, на відміну від альтану, після введення якого повного відновлення слизового бар'єру не відбувалося. При комбінованому введенні СЕКГ та омепразолу на тлі АСК інтенсивність ШІК-реакції поверхнево-ямкового епітелію слизової

оболонки на всіх досліджених ділянках не змінювалася порівняно з інтактним контролем.

Хронічна оцтова виразка шлунка у щурів обрана з урахуванням її високої відтворюваності і відповідності виразці шлунка у людини. До виразкового процесу є залученими усі шари шлункової стінки, відзначається ексудація і лейкоцитарна інфільтрація слизового, підслизового і м'язового шарів шлунка поблизу виразки.

На моделі ураження шлунка, викликаного оцтовою кислотою встановлена виражена противиразкова активність СЕКГ (54,26) на рівні омепразолу (54,62). Максимальна противиразкова активність (72,75) виявлена при застосуванні комбінації СЕКГ з омепразолом, яка за виразкозагоюючим ефектом перевершує монотерапію СЕКГ, омепразолом та альтаном (35,08).

Репаративна регенерація є компонентом адаптивної тканинної реакції, в умовах порушення репаративних потенцій слизової оболонки розвиваються хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту. Оскільки, остаточною метою противиразкової терапії є загоєння виразкового дефекту, а основу цього процесу складає репаративна регенерація, представляло інтерес дослідити репаративні властивості СЕКГ на моделі хронічної оцтової виразки. Під впливом СЕКГ вміст РНК та ДНК в слизовій оболонці вірогідно підвищувався у 2,8 та 2,4 рази відповідно на однаковому рівні з омепразолом. За здатністю активізувати синтетичні процеси СЕКГ та омепразол достовірно переважали альтан.

Найвиразніший ефект посилення репаративних процесів встановлено при сумісному застосуванні СЕКГ та омепразолу, що виявлялося достовірним підвищенням вмісту РНК і ДНК у слизовій оболонці шлунка у 3,2 і 2,9 рази відповідно порівняно з контролем. Вказана комбінація за збільшенням рівня РНК перевершувала СЕКГ, омепразол та альтан на 13,6%, 26,7% та 97,7% відповідно, й була ефективнішою за досліджувані засоби за підвищенням ДНК – на 18,3%, 8,8% та 101,4% 107% відповідно.

Дослідження впливу СЕКГ на кислотоутворюючу функцію шлунка за показниками: загальний об'єм шлункового соку; загальна, вільна та зв'язана кислотність показали, що застосування СЕКГ достовірно не стимулює кислотоутворювальну функцію шлунка.

Експериментальні дані впливу СЕКГ на моторно-евакуаторну функцію шлунка і кишечника свідчать про те, що введення СЕКГ приводило до посилення рухової активності ШКТ в 1,5 рази, що перевершувало вплив на перистальтику ШКТ препарату порівняння – альтану.

Обов'язковим фрагментом роботи при фармакологічному вивченні нового засобу є дослідження гострої та специфічної (місцевоподразливої) токсичної дії. Встановлено, що ЛД₅₀ СЕКГ при внутрішньоочеревинному шляху введення становить $5667 \pm 387,8$ мг/кг (для мишей) і 5833 ± 417 мг/кг (для щурів). Це дозволяє віднести СЕКГ до класу «відносно нешкідливих» речовин за класифікацією К.К. Сидорова. Результати вивчення місцевоподразливої дії свідчать про відсутність такої у СЕКГ в різних концентраціях при контакті зі слизовою оболонкою ока.

На моделі активної шкірної анафілаксії СЕКГ не спричиняє вивільнення гістаміну, що свідчить про відсутність анафілактогенного ефекту.

В умовах *in vitro* в реакції дегрануляції опасистих клітин не виявлено змін показника дегрануляції порівняно з контролем, що свідчить про відсутність у досліджуваного екстракту алергізувальних властивостей.

Таким чином, згідно з метою наших досліджень було проведено різнобічне експериментальне вивчення СЕКГ. Нам вдалося довести наявність у СЕКГ противиразкової дії (репаративної, антиальтеративної, протизапальної, антиоксидантної, мембраностабілізуючої, антимікробної). Також встановлені особливості противиразкової дії СЕКГ залежно від моделі виразок.

Ключові слова: капуста городня, екстракт, противиразкова активність, омепразол, експериментальні моделі виразок, ефективна доза, гастропротекторні властивості, репарація.

Список публікацій здобувача:

1. Kononenko N., Mirzaliev M., Chikitkina V. Study of allergenic properties of dry extract of cabbage garden. *Norwegian Journal of development of the international science*. 2020. № 48. С. 50–52. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз та узагальнення даних, підготовка статті до друку)
2. Кононенко Н. Н., Мирзалиев М. Т., Чикиткина В. В. Исследование безвредности сухого экстракта капусты огородной. *Norwegian Journal of development of the international science*. 2020. № 46. С. 52–55. (Особистий внесок – відтворення модельних патологій, аналіз даних, підготовка статті)
3. Кононенко Н. Н., Мирзалиев М. Т., Чикиткина В. В. Исследование противоязвенных свойств сухого экстракта капусты огородной на модели хронической ацетатной язвы желудка. *Norwegian Journal of development of the international science*. 2020. № 38. С. 49–53. (Особистий внесок – відтворення модельних патологій, аналіз даних, підготовка статті)
4. Mirzaliev M., Kononenko N., Chikitkina V. Study of the antiulcer activity of dry extract of garden cabbage on a model of subchronic gastric ulcer. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2019. № 4 (20). С. 4–9. (Особистий внесок – відтворення модельних патологій, аналіз даних, підготовка статті)
5. Kononenko N., Mirzaliev M., Chikitkina V. Influence of dry extract of brassica oleracea on the morphological structure of the gastric mucosa of rats during an experimental ulcer caused by alcohol-prednisolone mixture. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2019. № 3 (19). С. 30–41. (Особистий внесок – відтворення модельних патологій, аналіз даних, підготовка статті)
6. Кононенко Н. М., Мирзалиев М. Т., Чикіткіна В. В. Вплив сухого екстракту капусти городньої на місцевий неспецифічний протеїназ-інгібіторний потенціал слизової оболонки шлунка на моделі гострої виразки шлунка. *Фармацевтичний журнал*. 2019. Т.74, № 6. С. 77–84. (Особистий внесок – відтворення модельних патологій, аналіз даних, підготовка статті)
7. Kononenko N. M, Mirzaliev M. T, Ostapets M. O. The effect of the *Brassica oleracea* extract on the structural components of mucous cells of the

stomach in its ulcerative damage. *Вісник фармації*. 2018. № 1 (93). С. 54–57. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз та узагальнення даних, підготовка статті до друку)

8. Спосіб одержання засобу з протизапальною, противиразковою, репаративною дією: пат. на корисну модель №140984 UA / М. Т. Мірзалієв, М. М. Кузнецова, І. О. Журавель, Н. М. Кононенко, В. В. Чікіткіна Заявл. 26.12.2019. опубл. 10.03.2020. Бюл. №5. (Особистий внесок – проведення патентного пошуку, аналіз даних, підготовка патенту)

9. Кононенко Н. М., Мірзалієв М. Т. Використання рослинного екстракту капусти городньої у якості протизапального та противиразкового засобу при лікуванні виразкових уражень шлунка Інформаційний лист № 208-2018.Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (Укрмедпатентінформ). Київ, 2018. С. 4.

10. Кононенко Н. М., Мірзалієв М. Т. Дослідження впливу екстракту капусти городньої на перистальтичну активність кишечника. *Ліки – людині: сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 14-15 березня 2019 р. Харків, 2019. С. 146–147. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

11. Mirzaliev M.T. The influence of the extract of the cabbage garden on the proliferative inflammation phase. Topical issues of new medicines development: матеріали XXVI міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів, м. Харків, 10-12 квітня 2019 р. Харків, 2019. С. 245–246. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

12. Кононенко Н.М., Мірзалієв М.Т. Дослідження аналгетичної активності екстракту капусти городньої. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з між нар. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фарм. працівника України, м. Харків, 19-20 вересня 2019 р. Харків, 2019. С. 283–284. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

13. Кононенко Н.М., Мірзалієв М.Т. Дослідження мембранопротекторної активності сухого екстракту капусти городньої. *Dynamics of the development of world science: abstracts of II International Scientific and Practical conference*, Vancouver, 23-25 October, 2019. С. 536–539.

(Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

14. Kononenko N., Mirzaliev M. Study of antiexudative activity of dry extract of cabbage garden. *Topical issues in Pharmacy and Medical Sciences: abstracts of I International Scientific and Practical conference*, Tokyo, 21-22 October, 2019. С. 145–148. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

15. Кононенко Н.М., Мірзалієв М.Т. Вплив екстракту капусти городньої на секреторну функцію шлунка. *Ліки - людині: сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали II Міжнар. наук.- практ. конф., м. Харків, 28-29 березня 2018 р. Харків, 2018. С. 170–171. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

16. Кононенко Н.М., Мірзалієв М.Т. Дослідження противиразкової дії екстракту капусти городньої на моделі хронічної виразки шлунка. *Advances of science: proceedings of articles the international scientific conference*, Czech Republic, Karlovy Vary-Ukraine, Kyiv, 28 September 2018. С. 1693–1696. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

17. Кононенко Н.М., Мірзалієв М.Т. Вплив сухого екстракту капусти городньої на моторно-евакуаторну функцію кишечника. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція*: матеріали I наук.- практ. Інтернет- конф. з між нар. участю, м. Харків, 18 жовтня 2018 р. Харків, 2018. С. 124–125. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

18. Кононенко Н.М., Мірзалієв М.Т. Експериментальне вивчення проти виразкової активності екстракту капусти городньої на моделі спирто-преднізолонової виразки шлунка в щурів. *Paragraphs in medicine: materials of the international scientific conference*, Lublin Republic of Poland, 9 March 2017.

С. 157–160. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

19. Кононенко Н. М., Мірзалієв М. Т. Перспективи створення нового гастропротекторного засобу на основі капусти городньої. *Ліки - людині: сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали І Міжнар. наук.- практ. конф., м. Харків, 30-31 березня 2017 р. Харків, 2017. С. 180–181. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

ANNOTATION

Mirzaliyev M. T. Experimental study of the garden cabbage extract (*Brassica oleracea L.*) effectiveness in ulcerous lesions. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for the Degree of Doctor of Philosophy in speciality 226 «Pharmacy» (22 – Public Health). – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2020.

The thesis is devoted to the investigation of gastroprotective properties of the dry extract from the aerial part of cabbage. The using of cabbage has centuries-long experience in folk medicine and worldwide popularity due to its unique properties. It is cultivated throughout Ukraine and has a sufficient raw material base. The cabbage dry extract (CDE) contains a complex of BAS: flavonoids, organic acids, polysaccharides, sulfur-containing glycosides – glycobrasidine, neoglycobrasidine, pectin, hydroxycinnamic acid derivatives, polyphenols, coumarins, carotenoids, carotenoids, saponin and specific BAS – methyl-methionine-sulfone, indole-3-carbinol, sulfur-containing glycosides (sulforaphane). In analyzing of this, we can conclude that BAS of CDE have all the properties that are necessary for the treatment of gastroduodenal ulcers. Considering of the phytochemical properties of cabbage, it can be affirmed there is pronounced antiulcer potential of BAS (which are part of cabbage dry extract) and the creation of drugs based on cabbage extract will expand and optimize phytotherapy of peptic ulcer disease.

Therefore, the aim of this work was to study the pharmacological (gastroprotective) activity of CDE and experimental substantiating of it using. To achieve the aim of the thesis, we stepwise conducted a complex of pharmacological studies, which included the solution of such problems as theoretical substantiating for creation of new medicines on the basis of BAS of cabbage, and in particular, for correction of digestion system diseases; study of pharmacological properties and antiulcer effect of CDE in models of acute, subacute and chronic ulcerative lesions of the gastric mucosa in rats.

At the first stage, was investigated and proved antiulcer components of CDE. In models of acute carrageenan-induced and zymosan-induced edema of the paw in experimental animals, the more effectiveness of CDE is found at a dose of 50 mg/kg, which was selected as conditionally therapeutic for following experiments.

Alteration is the trigger of any inflammatory process doesn't depend from the etiological factor. The effect of CDE at a dose of 50 mg/kg on the alternative inflammatory reaction was studied in model of alternative inflammation of the skin and subcutaneous tissue in rats, which was caused by subcutaneous administration of acetic acid solution simultaneously with intraperitoneal administration of dextran. It was established a pronounced anti-alternative and wound-healing effect of CDE, as evidenced by the acceleration of the healing rate and the reduction of wound area under the influence of CDE from the 4th day of treatment. In terms of wound healing rate CDE exceeds the effect of the comparative drug – altan in 1.5 times on the 9th day of treatment.

The possible antiproliferative activity (ability of substances to reduce the formation of granulation-fibrous tissue) of CDE was studied in a model of «wadded granuloma» in rats. Cabbage extract inhibited the formation of granuloma: the weight of dry granulation-fibrous tissue significantly decreased on 29 % compared to untreated control, but was inferior in its effectiveness to the comparative drug – indomethacin, which inhibited the formation of granuloma on 44 %.

The course of the gastroduodenal ulcers is characterized by the presence of pain. Therefore, for drugs designed for correction of inflammatory process in the stomach and duodenum mucous membrane, analgesic action is important. For study the mechanisms of peripheral analgesic action of CDE it was used the model of «acetic acid -induced convulsions». The analysis of the results shows the ability of CDE to significantly reduce the number of convulsions in mice compared with the control group.

The studied CDE showed a moderate analgesic effect and reduced the perception of pain on 35 % compared with the control. The comparative drug metamizole sodium reduced the sensitivity of nociceptors to the chemical stimulus on 54 % and altan on 26 %. The studied CDE was more effective in analgesic activity to the herbal comparative drug – altan, but less effective to the synthetic comparative drug – metamizole sodium. That indicates that CDE can inhibit pain through inhibition of biochemical algogens (serotonin, histamine, bradykinin).

The composition of CDE includes flavonoids, carotenoids, ascorbic acid, microelements that are natural antioxidants and provide its antioxidant and reparative effects. Antioxidant effect is one of the components of membrane stabilizing action. It was found that the CDE has a membrane-protective effect at the level of 56 %, which in severity exceeded the effect of the comparative drug – altan (44 %).

Sulfur-containing glucosinolates and sulforaphane of CDE also have another important pharmacological action – antimicrobial and bactericidal against *Helicobacter pylori*, which plays a main etiological role in almost gastroduodenal ulcers.

The results of the antimicrobial activity study showed that CDE effects on the inflammatory processes pathogens of gastrointestinal tract – bacteria of the enteric-typhoid group.

The results of the studies allowed to establish anti-inflammatory, antiallergic, wound-healing, antiproliferative, analgetic, membrane stabilizing, antioxidant and antimicrobial properties of CDE.

The analysis of the obtained results allowed to determine the spectrum of CDE pharmacological action as sufficient to provide a pronounced positive therapeutic effect on the progression of gastric ulcer. Therefore, our next stage of work was the study of the specific pharmacological activity of CDE in experimental models of acute, subacute and chronic gastric ulcers in rats.

As a result of the experiment, it was found that CDE on all models of ulcers can have a therapeutic effect on the gastric mucosa of experimental animals and have a positive effect on the course of peptic stomach lesion. In a model of acute alcohol-prednisolone gastric ulcer in rats, studies have shown that under the influence of therapeutic and preventive using of CDE reduced the number of animals with ulcers, the area of ulcers and the value of ulcer index. The antiulcer activity of CDE was 96,5 % (more on 17,9 % than altan treatment). Morphological examination revealed that under the influence of CDE significantly decreased the severity of acute ulcerative-erosive process, hemocapillary disorders and edema, there was a restriction of areas of destruction, stabilized processes of mucoid synthesis, decreased severity of pepsin and acid formation (by morphological condition of parietal and stem cells). It suggests that CDE has a therapeutic effect on the gastric mucosa and by the severity of gastroprotective effect exceeds the effect of the domestic herbal comparative drug – altan.

Modeling of acute alcohol-prednisolone gastric ulcer in rats is accompanied by activation of the hydrolysis system, which is manifested by an increase in trypsin-like and elastase-like proteinases and a decrease in the local antiproteinase potential of the gastroduodenal zone. The introduction of CDE led to decrease in the activity of local nonspecific proteolytic enzymes and activation of inhibitors of proteinases of the gastric mucosa and duodenum, which exceeded the activity of altan. Under the influence of the combined use of CDE and omeprazole, it was observed the complete normalization of the local nonspecific proteinase-inhibitory potential of the gastroduodenal zone.

CDE in acute gastric ulcer promotes the recovery of high molecular weight proteins and phospholipids in the gastric mucosa cells, which leads to the

restoration of the structural and functional state of the mucous membrane by the type of restitution.

Experimental gastric ulcer caused by acetylsalicylic acid by duration and nature of the development is a subchronic lesion of the gastric mucosa and is considered as a model of ulcer that has a clinical analogue in people who take aspirin.

In the model of ASA-gastropathy experiments showed that CDE reduces edema and inflammation of the mucous membrane in 3,3 times compared to the control. By the antiulcer activity, the studied CED (83 %) and the proton pump inhibitor – omeprazole (81 %) are almost equal, and the gastroprotective effect of altan is on 11 % less than CDE. The combination of CDE with omeprazole (94 %) shows maximum antiulcer activity, which significantly reduces the risk of developing of mucous membrane stomach damage and exceeds the monotherapy of CDE, omeprazole and altan.

Among the factors of gastroprotection, a significant role is played by sufficient functional activity of the mucous layer. The main its component is mucus – mucoid secretion, which provides a protective function of the mucous barrier. Evaluation of the mucous membrane condition of the gastric gland in rats confirmed that CDE at a dose of 50 mg/kg significantly restored the ability of epithelial integumentary cells to normal secretion of neutral mucopolysaccharides in the gastric mucosa of animals with ASA-gastropathy. Introduction the altan didn't led to the restoration of the mucous barrier. During combined administration of CDE and omeprazole on the background of ASA, the intensity of the SIA reaction of the superficial fossa epithelium of the mucous membrane in all studied areas did not change compared with the intact control.

Chronic acetic gastric ulcer in rats is selected considering its high reproducibility and compliance with gastric ulcer in humans. All layers of the gastric wall are involved in the ulcer process, there is exudation and leukocyte infiltration of the mucous, submucosal and muscular layers of the stomach near the ulcer.

In the model of gastric lesions induced by acetic acid was established the antiulcer activity of CDE (54,26) on the level of omeprazole (54,62). The maximum antiulcer activity (72,75) was detected in the using of combination therapy – CDE with omeprazole, which by the ulcer-healing effect was more effective than monotherapy of CDE, omeprazole and altan (35,08).

Reparative regeneration is a component of the adaptive tissue reaction in conditions of violation of the mucous membrane reparative potentials in the development of chronic diseases of the gastrointestinal tract. Since the ultimate goal of antiulcer therapy is the healing of the ulcer defect, and the basis of this process is reparative regeneration, it was interest to investigate the reparative properties of CDE in a model of chronic acetic ulcer. It was showed that under the influence of CDE the content of RNA and DNA in the mucosa probably increased in 2,8 and 2,4 times, at the same level with omeprazole. CDE and omeprazole showed the more effectivity than altan by their ability to activate of synthetic processes.

The most pronounced effect of enhancing reparative processes was found with the combined use of CDE and omeprazole, which was a significant increase in the content of RNA and DNA in the gastric mucosa in 3,2 and 2,9 times, respectively, compared with the control. This combination by the increasing of RNA levels exceeded CDE, omeprazole and altan on 13,6 %, 26,7 % and 97,7 %, respectively, and was more effective than the studied drugs in increasing DNA – on 18,3 %, 8,8 % and 101,4 % respectively.

Study of the effect of CDE on the acid-forming function of the stomach by indicators: total volume of gastric juice; total, free and bound acidity have shown that the use of CDE does not significantly stimulate the stomach acid-forming function.

Experimental dates of the CDE effect on the motor-evacuation function of the stomach and intestines indicate that the introduction of CDE led to increase of motor activity of the gastrointestinal tract in 1,5 times, which exceeded the effect on gastrointestinal motility of the reference drug – altan.

An obligatory part of the work in the pharmacological study of a new drug is the study of acute and specific (locally irritating) toxic effects. It was found that the LD₅₀ of CDE in the intraperitoneal way of administration is 5667 ± 387.8 mg/kg (for mice) and 5833 ± 417 mg/kg (for rats). That allows to classify CDE to the class of «relatively harmless» substances according to the classification of K. K. Sydorov. CDE in different concentrations in contact with the mucous membrane of the eye doesn't led to the local irritative action.

In the model of active cutaneous anaphylaxis CDE does not cause the release of histamine, which indicates on the absence of anaphylactogenic effect.

In the degranulation reaction of mast cells in vitro wasn't show changes in the degranulation index compared to the control, which indicates on the absence of CDE allergenic properties.

In according to our aim of research was conducted comprehensive experimental study of CDE. We were able to prove the presence of antiulcer effect of CDE (reparative, anti-alternative, anti-inflammatory, antioxidant, membrane-stabilizing, antimicrobial). Also are established features of antiulcer action of CDE depending on ulcers model.

Key words: cabbage, extract, antiulcer activity, omeprazole, experimental models of ulcers, effective dose, gastroprotective properties, reparation.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	22
ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1 ОБҐРУНТУВАННЯ СТВОРЕННЯ НОВОГО ПРОТИВИРАЗКОВОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ КАПУСТИ ГОРОДНЬОЇ (Огляд літератури)	34
1.1 Сучасні погляди на етіологію та патогенез виразкової хвороби шлунка	34
1.2 Сучасні підходи до лікування виразкової хвороби	46
1.3 Перспективи створення нового противиразкового лікарського засобу на основі екстракту капусти городньої	57
Висновки до розділу 1	62
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	64
РОЗДІЛ 3 ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОТИ- ВИРАЗКОВИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ КАПУСТИ ГОРОДНЬОЇ (СЕКГ)	92
3.1 Дослідження протизапальної активності СЕКГ	92
3.1.1 Дослідження антиексудативної активності на моделі карагенінового набряку	92
3.1.2 Дослідження антиексудативної активності СЕКГ на моделі зимозанового набряку	94
3.1.3 Вплив на альтеративну фазу запалення на моделі асептичного запалення шкіри та підшкірної клітковини у щурів	96
3.1.4 Вивчення антипроліферативної дії СЕКГ	99
3.2 Дослідження анальгетичної активності СЕКГ	101

3.3	Дослідження мембраностабілізуючої активності СЕКГ	102
3.4	Вивчення антимікробної активності СЕКГ	104
	Висновки до розділу 3	105
РОЗДІЛ 4	ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ КАПУСТИ ГОРОДНЬОЇ (СЕКГ) НА МОДЕЛЯХ ВИРАЗОК ШЛУНКА РІЗНОГО ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ	109
4.1	Вивчення противиразкової активності СЕКГ на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки	109
4.1.1	Вплив СЕКГ на макроскопічні, біохімічні та морфологічні показники стану слизової оболонки шлунка у щурів у порівнянні з альтаном	109
4.1.2	Вплив СЕКГ на місцевий протеїназ-інгібіторний потенціал слизової оболонки шлунка у щурів у порівнянні з альтаном та омепразолом	127
4.1.3	Вплив СЕКГ на структурні компоненти клітин слизової оболонки шлунка у щурів	132
4.2	Дослідження противиразкової активності СЕКГ на моделі субхронічної виразки шлунка у порівнянні з альтаном і омепразолом	135
4.3	Дослідження активності СЕКГ на моделі хронічної ацетатної виразки шлунка у щурів	143
4.3.1	Вплив СЕКГ на макроскопічні, біохімічні та морфологічні показники стану слизової оболонки шлунка	143
4.3.2	Вплив СЕКГ на нуклеїновий обмін в слизовій оболонці шлунка	147

4.4	Вплив СЕКГ на секреторну функцію шлунка	149
4.5	Вплив СЕКГ на моторно-евакуаторну функцію кишечника	150
	Висновки до розділу 4	152
РОЗДІЛ 5	ДОСЛІДЖЕННЯ НЕШКІДЛИВОСТІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ КАПУСТИ ГОРОДНЬОЇ (СЕКГ)	156
5.1	Визначення гострої токсичності СЕКГ	156
5.2	Визначення місцевоподразнювальної дії СЕКГ	159
5.3	Дослідження алергізувальної дії СЕКГ	159
	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	163
	ВИСНОВКИ	175
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	178
	ДОДАТКИ	206

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АлАТ	—	аланінамінотрансфераза;
АсАТ	—	аспартатамінотрансфераза;
АСК	—	ацетилсаліцилова кислота;
АОС	—	антиоксидантна система;
АОА	—	антиоксидантна активність;
БАР	—	біологічно активна речовина;
ВГ	—	відновлений 22лутатіону;
ВІ	—	виразковий індекс;
ВООЗ	—	Всесвітня організація охорони здоров'я;
ВРО	—	вільнорадикальне окиснення;
ВХ	—	виразкова хвороба;
ВХД	—	виразкова хвороба шлунку;
ДК	—	дієнові кон'югати;
ДНК	—	дезоксирибонуклеїнова кислота;
ДПК	—	дванадцятипала кишка;
ЕПА	—	еластазоподібна активність;
ЛД ₅₀	—	середньосмертельна доза;
ЛФХ	—	лізофосфатидхолін;
ЛТ	—	лейкотрієни;
ІК	—	інтактний контроль;
ІПП	—	інгібітори протонної помпи;
КП	—	контрольна патологія;
МДА	—	малоновий диальдегід;
НПЗЗ	—	нестероїдні протизапальні засоби;
ПВА	—	противиразкова активність;
ПВШ	—	пептична виразка шлунку;

ПДОК	—	показник дегрануляції опасистих клітин;
ПГ	—	простагландини;
ПЗА	—	протизапальна активність;
ПНЖК	—	поліненасичені жирні кислоти;
ПОЛ	—	пероксидне окиснення ліпідів;
РНК	—	рибонуклеїнова кислота;
ТБК	—	тіобарбітурова кислота;
Тв	—	тварини;
ТБК-АП	—	ТБК-активні продукти;
ТПА	—	трипсиноподібна активність;
СЕКГ	—	сухий екстракт капусти городньої;
СОД	—	супероксид дисмутаза;
СОШ	—	слизова оболонка шлунка;
у.о.	—	умовна одиниця;
ФЕА	—	фосфатидилетаноламін;
ФІ	—	фосфатидилінозитол;
ЦОГ	—	циклооксигеназа;
ЦОГ-1	—	циклооксигеназа-1;
ШКТ	—	шлунково-кишковий тракт.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Виразкова хвороба є хронічним, рецидивуючим захворюванням із утворенням в період загострення виразок в шлунку і дванадцятипалій кишці, яке за поширеністю, тяжкості перебігу, ускладнень і смертності посідає головне місце серед захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [49, 66, 173]. Проблема ефективної терапії даної нозології обговорюється і вирішується в медичних колах понад сто років. Не можна не визнати, що за минулі два десятиліття досягнуто значного прогресу в лікуванні виразкової хвороби, а точніше, в лікуванні хронічних гастродуоденальних виразок, в основному, за рахунок цілеспрямованого пригнічення активності мікробного фактора [8, 23, 29]. Однак в проблемі виразкової хвороби і в даний час залишається чимало «білих плям» - як у виявленні причин її виникнення, так і у визначенні основних методів лікування, механізмів рецидивування виразок після успішно проведеного лікування. Більш того, відзначається збільшення частоти ускладнених форм на тлі загального зростання захворюваності, залишаються неприйнятно високими показники летальності [48, 64, 236].

На сьогоднішній день виразкова хвороба становить близько 36% серед патологій ШКТ. Найбільша частота її поширення доводиться на високорозвинені країни. У країнах Західної Європи на виразкову хворобу протягом життя хворіють 10-15% чоловіків і 4-15% жінок. Найчастіше ця патологія зустрічається у осіб молодого, працездатного віку (від 20-40 років). Виразкова хвороба в дитячому та підлітковому віці перестала вважатися рідкісним захворюванням і сьогодні становить серйозну проблему в педіатрії [23, 57, 244]. Перераховані факти свідчать про соціально-економічної значущості вирішення даної медичної проблеми.

Ринок лікарських препаратів з доведеною противиразковою активністю на сьогоднішній день перевищує 500 найменувань, при цьому проблема ефективної терапії далека від свого вирішення [144]. Незважаючи на

використання досить активних профілактичних заходів і постійно удосконалювальних методів лікування (їх налічують понад 1000), навіть при комплексному застосуванні вискоєфективних противиразкових засобів виникнення рецидивів спостерігається в 30-82%, ускладнені форми виразкової хвороби зустрічаються в 26-42% випадків, а у 15-25% хворих існує проблема резистентності гастродуоденальних виразок до найсучаснішого терапевтичного впливу [143, 145, 169, 175, 179, 180, 192, 221, 284].

Крім того, слід підкреслити, що майже у третини хворих прийом препаратів супроводжується проявом тієї чи іншої побічної дії, розвитком псевдомембранозного коліту, кишкового дисбактеріозу, у 5-10% населення є алергія до антибіотиків. Припинення прийому селективних засобів веде до секреторної віддачі (синдром відміни, «рикошету»), що може спровокувати рецидив захворювання. Існує ризик утворення антитіл до H_2 -гістаміноблокаторів у результаті їх тривалого прийому. Фармакогенна анацидність сприяє бактеріальній проліферації і збільшує рівень нітрозамінів, що може провокувати канцерогенез. Необхідно відзначити, що певна частина проблем зі ШКТ носить функціональний характер і ксенобіотики в даному випадку не мають належного ефекту.

Терапія виразкової хвороби не може обмежуватися тільки антихелікобактерними схемами, якими б досконаліми вони не були. Безперечно, лікування повинно бути багатокомпонентним із включенням активних препаратів, що впливають на «фактор господаря» і відновлення трофічних процесів в слизовій оболонці шлунка (СОШ) і дванадцятипалій кишці, що обумовлює одужання [117].

В останні роки фармакологами робляться певні спроби в розробці комплексних ліків із різноплановою дією для лікування хронічних гастродуоденальних виразок. Проблему системного впливу на організм хворого у вигляді монотерапії або як одного зі складових комплексу лікувальних заходів може вирішити фітотерапія [130, 238, 240, 242]. Клінічні спостереження за перебігом виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої

кишки при консервативному лікуванні, що використовує різноманітні лікарські рослини у вигляді сумарних препаратів, окремо діючих речовин або біологічно активних груп, переконливо доводять можливості фітотерапії [19]. Безсумнівною перевагою фітопрепаратів є широкий спектр їх біологічних ефектів, низька токсичність або відсутність такої, м'якість дії, взаємозамінність рослин. Засоби рослинного походження можуть знайти застосування на початкових стадіях виразкової хвороби, в період загострення – в якості засобів додаткового лікування в поєднанні з сильнодіючими речовинами, а на етапі протирецидивної терапії відхід від ксенобіотичного навантаження цілком може бути виправданий. Важко переоцінити значимість препаратів із рослин в періоди ремісії або стабілізації патологічного процесу, коли вони виступають в якості підтримуючих, здійснюючи профілактику загострень. З урахуванням ефективності, переносимості та економічності фітотерапевтичні препарати для лікування виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки не є конкуруючими, а доповнюючими сучасну фармакотерапію засобами.

У офіційній медицині реєстр противиразкових препаратів із рослин, ефективність яких підтверджена експериментальними і клінічними дослідженнями, дуже обмежений [216]. Дані народної медицини про гастропротекторні властивості рослинних джерел дає експериментаторам широкі можливості для створення нових лікарських засобів, які ще не знайшли застосування в практиці лікування хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки. Історично сформовані в народній і традиційній медицині підходи до лікування виразкової хвороби шлунка препаратами рослинного походження для профілактики і збільшення міжрецидивного періоду знайшли новий стимул за рахунок оригінальних технологій отримання нових засобів із рослинної сировини. Одним із перспективних напрямків є вивчення лікарських засобів, отриманих із біологічно активних речовин (БАР) капусти городньої, яка широко застосовується в народній медицині для профілактики і лікування

онкологічних, серцево-судинних захворювань, нервових розладів, захворювань шлунково-кишкового тракту, порушень обміну речовин, подагри та інш. Наявність у складі цієї рослини сукупності БАР (флавоноїди, органічні кислоти, полісахариди, сірковмісні глікозиди – глікобрасидін, неоглікобрасидін, вітаміни С, Р, РР, В₁, В₂, В₆, К, D, Е и U, каротин, пантотенова і фолієва кислоти, індол-3-карбінол, лізоцим, мікроелементи – калій, кальцій, натрій, магній, фосфор та ін.) обумовлює велику кількість її фармакологічних ефектів: протизапальних, антиоксидантних, мембраностабілізуючих, репаративних і протимікробних [47, 122, 144].

Аналіз сучасних наукових літературних даних показав, що лікарські препарати та дієтичні добавки, що містять сировину капусти городньої в світі відсутні, що робить перспективним створення вітчизняного гастропротекторного лікарського засобу з капусти городньої, яка широко культивується в Україні. Тому дослідження гастропротекторних властивостей БАР капусти городньої, яка має багату сировинну базу для створення перспективного противиразкового засобу вітчизняного виробництва при патологічних станах шлунку, є актуальним в рамках програми імпортозаміщення лікарських засобів.

На кафедрі хімії природних сполук НФаУ (м. Харків) під керівництвом професора В.С. Кисличенко був одержаний сухий екстракт з листя капусти городньої (СЕКГ).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету з проблеми МОЗ України «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів», 2014-2019 рр. (№ державної реєстрації 0114U000956). Дисертант є співвиконавцем.

Мета і завдання дослідження. *Мета роботи* – експериментальне обґрунтування доцільності застосування нового лікарського засобу на основі

сухого екстракту з листя капусти городньої (СЕКГ) як гастропротекторного лікарського засобу при виразковій хворобі.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Провести скринінгові дослідження протизапальної активності та визначити умовно-терапевтичну дозу СЕКГ на моделях ексудативного набряку.
2. З'ясувати спектр противиразкової активності СЕКГ: анагетичної, антиоксидантної, мембранопротекторної, репаративної, антимікробної.
3. Дослідити противиразкову дію СЕКГ на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка за макроскопічними, біохімічними та морфологічними даними.
4. Вивчити вплив СЕКГ на перебіг виразкового ураження шлунка у щурів за умов субхронічної аспіринової виразки шлунка.
5. Дослідити гастропротекторну дію СЕКГ на моделі хронічної ацетатної виразки шлунка за макроскопічними, біохімічними та морфологічними даними, нуклеїновим обміном в СОШ.
6. Вивчити вплив СЕКГ на функціональні показники роботи ШКТ, а саме на секреторну функцію шлунка та моторно-евакуаторну функцію кишечника тварин.
7. Вивчити гостру токсичність, можливу місцевоподразнювальну та алергізувальну дію СЕКГ.

Об'єкт дослідження – фітотерапія запально-деструктивних уражень шлунка різного генезу.

Предмет дослідження – гастропротекторна активність сухого екстракту капусти городньої при різних видах виразкового ураження шлунка у щурів.

Методи дослідження: фармакологічні, токсикологічні, біохімічні, гістоморфологічні, мікробіологічні, гематологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше експериментально доведено, що СЕКГ притаманна противиразкова активність, яка проявляється протизапальною дією – визначено умовно-терапевтичну дозу СЕКГ 50 мг/кг на моделях ексудативного карагенінового та зимозанового набряку; репаративною дією; антипроліферативною активністю – маса сухої грануляційно-фіброзної тканини зменшилася на 29% в порівнянні з нелікованим контролем; аналгетичною дією – активність 35%; мембраностабілізуювальною дією – активність 56%; антиоксидантною активністю – у тварин, які отримували СЕКГ рівень МДА знизився в 1,4 рази, про відновлення під дією СЕКГ функціональної активності антиоксидантної системи свідчить підвищення активності СОД відносно контрольної патології в 4 рази; антимікробною дією – СЕКГ показав найбільшу антимікробну активність відносно представників кишково-тифозної групи *E.coli* (ATCC 25922), *Sh. Dysenteriae* (ATCC 231004) – зона затримки росту дорівнювала 28-32 мм.

Отримані нові дані, щодо специфічної фармакологічної активності СЕКГ на експериментальних моделях гострих, підгострих і хронічних виразок шлунка у щурів. За допомогою макроскопічних, біохімічних та морфологічних маркерів доведена здатність СЕКГ у дозі 50 мг/кг зменшувати негативний вплив екзогенних ксенобіотиків (алкоголю, лікарських засобів) на ШКТ, а також попереджати утворення та лікувати виразки СОШ різного етіопатогенезу.

На моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка лікувально-профілактичне застосування СЕКГ чинило противиразкову активність 96,5% що перевершувало активність препарату порівняння альтану – 78,6%. Доведена здатність СЕКГ зменшувати гастротоксичність нестероїдного протизапального засобу – аспірину, яка перевищує дію альтану та дорівнює дії омепразолу. На моделі АСК-гастропатії за противиразковою активністю СЕКГ (83%) та омепразол (81%) майже рівні, а гастропротекторна дія альтану на 11% поступається СЕКГ. Максимальну противиразкову

активність проявляє комбінація СЕКГ з омепразолом (94%), яка достовірно зменшує ризик розвитку пошкоджень СОШ та перевершує монотерапію СЕКГ, омепразолом та альтаном.

Вперше визначений високий потенціал СЕКГ для попередження уражень гастродуоденальної слизової оболонки на моделі хронічного оцтового ураження СОШ на рівні омепразолу. Механізм противиразкової дії СЕКГ полягає у посиленні репаративних процесів у СОШ: вміст РНК та ДНК в слизовій оболонці вірогідно підвищувався у 2,8 та 2,4 рази, відповідно, на однаковому рівні з омепразолом. За здатністю активізувати синтетичні процеси СЕКГ перевищує рослинний противиразковий препарат альтан.

Вперше досліджений вплив СЕКГ на функціональні показники роботи ШКТ. Встановлено, що СЕКГ достовірно не впливає на секреторну активність шлунка лабораторних тварин, посилює рухову активність ШКТ в 1,5 рази порівняно з контролем та в 1,3 рази в порівнянні з альтаном. Вперше показано, що СЕКГ не чинить місцевоподразнювальної та алергізувальної дії.

Поряд із високою фармакологічною активністю, СЕКГ належить до класу «відносно нешкідливих» речовин за класифікацією К.К. Сидорова. ЛД₅₀ при внутрішньочеревному шляху введення становить $5667 \pm 387,8$ мг/кг (для мишей) і 5833 ± 417 мг/кг (для щурів).

Проведені дослідження дозволяють рекомендувати СЕКГ для подальшого вивчення з метою розширення асортименту противиразкових засобів.

Практичне значення отриманих результатів. Експериментально обґрунтовано доцільність розробки нового лікарського засобу на основі СЕКГ, який має багатовекторний вплив на патогенез пептичної виразки шлунка. Впровадження оригінальних вітчизняних лікарських засобів на основі СЕКГ, сприятиме оптимізації комплексної терапії та профілактики виразкової хвороби.

Запропоновано спосіб одержання засобу з протизапальною, противиразковою, репаративною дією (патент на корисну модель № 140984 від 10.03.2020).

Інформаційним листом про нововведення у сфері охорони здоров'я № 208-2018 (2018 р.) «Використання рослинного екстракту капусти городньої у якості протизапального та противиразкового засобу при лікуванні виразкових уражень шлунка» продемонстровано перспективи використання сухого екстракту капусти городньої як потенційного противиразкового засобу.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедр фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 2 від 25.09.2020 р.), фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету (протокол № 2 від 10.09.2020 р.), фармакології та фармакотерапії Національного фармацевтичного університету (протокол № 1 від 28.08.2020 р.), експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією Полтавського державного медичного університету (протокол № 2 від 15.09.2020 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертант особисто провів патентно-інформаційний пошук, проаналізував наукову літературу, разом із науковим керівником визначив мету й завдання, обрав методи дослідження. За допомоги керівника опанував методики моделювання виразок шлунка, брав участь у виконанні усіх експериментів, зокрема у вивченні гастропротекторної дії та біохімічних досліджень. Дисертант особисто виконав математичну обробку і статистичний аналіз результатів, підготував публікації до друку.

Гістологічні дослідження проводили за консультативної допомоги та під керівництвом к. біол. н., ст. н. спів. ЦНДЛ НФаУ Лар'яновської Ю. Б., за що дисертант висловлює вдячність.

Співавторами публікацій є науковий керівник та науковець, яким брав участь у виконанні окремих досліджень – В. В. Чікіткіна. Особистий внесок наведено у списку опублікованих праць за темою дисертації.

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня: XXVI Міжнародній науково-практичній конференції молодих учених та студентів «Topical issues of new medicines development»; International research and practice conference «Paragraphs in medicine» (Republic of Poland, Lublin, 9 March 2017 p.); I Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 30-31 березня 2017 p.); The international scientific conference «Advances of science» (Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 28 September 2018); II Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 28-29 березня 2018 p.); Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 18 жовтня 2018 p.); I Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 18 жовтня 2018 p.); III Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 14-15 березня 2019 p.); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (Харків, 19-20 вересня 2019 p.); II International Scientific and practical conference «Dynamics of the development of world science» (Vancouver, 23-25 october, 2019).

Обсяг і структура дисертації

Дисертація містить анотації українською та англійською мовами, вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки та список використаних джерел літератури (289 посилань, з них 146 із кириличною графікою, 143 – із латинською), додатки. Дисертація викладена на 224 сторінках друкованого тексту (основний текст - 168 сторінок). Робота ілюстрована 28 таблицями та 20 рисунками.

РОЗДІЛ 1
ОБГРУНТУВАННЯ СТВОРЕННЯ НОВОГО ПРОТИВИРАЗКОВОГО
ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З НАДЗЕМНОЇ
ЧАСТИНИ КАПУСТИ ГОРОДНЬОЇ
(Огляд літератури)

1.1 Сучасні погляди на етіологію та патогенез виразкової хвороби

В даний час виразкова хвороба шлунка (ВХШ) і дванадцятипалої кишки (ДПК) є розповсюдженим в усьому світі захворюванням, яким страждає 10-20% усього дорослого населення [66, 100]. Тільки в Україні число зареєстрованих хворих складає 5 млн. чоловік, при цьому кожен другий лікується в стаціонарі, а кожен третій втрачає працездатність повторно на протязі одного року [5, 115]. Нерідко виразкова хвороба (ВХ) є причиною інвалідності, вона може давати тяжкі ускладнення, які у ряді випадків призводять до летальних наслідків [27, 49, 54, 83].

У сучасній гастроентерології немає проблеми більш суперечної з масою невирішених питань, чим лікування хворих з ВХШ і ДПК [40]. Незважаючи на величезну кількість публікацій, на сьогоднішній день немає єдиного підходу щодо принципових позицій етіології, патогенезу, методів лікування та профілактики захворювання [8, 23, 29]. За більш ніж віковий період хірургії ВХ терапевти від призначення соди перейшли до застосування блокаторів протонної помпи і ерадикації *Helicobacter pylori* [58, 61, 111, 215], хірурги – від випалювання виразок, резекції шлунка до селективної проксимальної ваготомії, ендоскопічних методів гемостазу [25, 67]. Однак, результати як консервативного, так і оперативного лікування хворих на ВХ залишаються незадовільними: спостерігаються часті рецидиви захворювання, «переліковування» хворих до розвитку ускладнень, висока частота післяопераційної летальності [7, 96, 213, 230, 285].

Класифікація. Питання термінології і класифікації ВХ є дуже важливими і мають далеко не тільки академічне значення, оскільки визначають зміст подальших лікувальних і діагностичних заходів. Як це не дивно, але загальноприйнятого визначення, що відповідає потребам практики, дотепер немає. Наведемо декілька прикладів.

Велика медична енциклопедія (1986, т.28): «Виразкова хвороба – хронічне захворювання, що рецидивує і характеризується утворенням виразки в шлунку чи дванадцятипалій кишці внаслідок розладу загальних і місцевих механізмів нервової та гормональної регуляції основних функцій гастродуоденальної системи, порушення трофіки і розвитку протеолізу слизової оболонки» [141].

Рисс Е. С. (1995): «Під виразковою хворобою варто розуміти самостійне (первинне) формування укритої виразками внутрішньої поверхні травної трубки, що контактує з активним шлунковим соком» [27, 50, 146].

Передерій В. Г. (1998): «Виразкова хвороба чи пептична виразка – складний патологічний процес, в основі якого лежить запалення слизової оболонки (СО) гастродуоденальної зони, у більшості випадків інфекційного походження, з формуванням локального ушкодження слизової оболонки верхніх відділів травного каналу, як відповіді на порушення ендогенного балансу місцевих факторів «агресії» і «захисту» [27, 34, 141].

Слід зазначити, що в країнах СНД широке використання знаходить термін «виразкова хвороба», а в країнах Західної Європи й Америки розповсюджений термін «пептична виразка», відбитий у міжнародній класифікації хвороб 10^{го} перегляду, в основі якої лежить розподіл за локалізацією [165, 182, 216, 273].

Головні етіопатологічні фактори. В даний час загальноприйнятою є теза, що ВХ – поліетіологічне захворювання [164, 197, 232]. Відомий цілий ряд екзогенних і ендогенних факторів, у тому числі генетично детермінованих, що призводять чи сприяють виникненню і розвитку виразок

гастродуоденальної зони [39, 43]. Для одних факторів зв'язок з пептичною виразкою є доведеним, для інших залишається спірним дотепер.

Екзогенні фактори ульцерогенезу [44, 71, 98, 237, 249]:

- порушення харчування (аліментарний);
- шкідливі звички (паління, алкоголь);
- нервово-психічні перенапруження;
- професійні фактори і спосіб життя;
- лікарські впливи.

Аліментарний фактор. Численні дослідження в різних країнах не підтвердили прямого ульцерогенного ефекту аліментарних похибок, хоча дотепер дискутується питання про роль хронічної харчової травматизації шлунка у виникненні хронічного гастриту. Один час вважалось опосередкованим вплив гострої, пряної і грубої їжі на ульцерогенез через підвищення секреторної функції шлунка, до якої така їжа призводить. Однак, проведені дослідження не показали переважної поширеності ВХ в тих країнах, де гостра і пряна їжа є повсякденною. Однак ігнорувати аліментарний фактор цілком не варто. Адже будь-який хворий, що страждає чи страждає на ВХ може з упевненістю сказати, які продукти він не переносить внаслідок розвитку дискомфорту. Безсумнівною варто вважати те, що кожному пацієнту рекомендації з виключення або обмеження того чи іншого виду їжі слід давати строго індивідуально [77, 211, 231].

Шкідливі звички. Переконливих даних на користь ульцерогенного дії алкоголю, паління і зловживання кава в даний час немає. Однак доведене, що паління викликає ішемію і володіє прямим цитотоксичним ефектом на слизову оболонку шлунка (СОШ). Паління і часте вживання кави сприяють виникненню рецидиву, тому відмовлення від шкідливих звичок вважається обов'язковою умовою лікування ВХ [60, 129].

Нервово-психічний фактор. Добре відомі факти зростання захворюваності чи виникнення загострення ВХ під час війни, після тяжких щиросердечних переживань. Визнання значної ролі нервово-психічних

факторів знайшло своє відображення в кортико-вісцеральній теорії К. М. Бикова і І. Т. Курцина, запропонованої в 1949 році. Відповідно до цієї теорії, тривалі емоційні перевантаження призводять до ослаблення гальмового впливу кори мозку на підкоркові центри, у яких створюються вогнища «застійного» збудження, що у свою чергу призводить до дезорганізації секреторної і рухової функцій, трофічним змінам СО гастродуоденальної зони й у підсумку – до виразкоутворення. В даний час негативні психічні емоції варто розглядати як один з неспецифічних шкідливих факторів, що провокують загострення не тільки ВХ, але і багатьох інших захворювань. Проте, варто пам'ятати, що шлункова секреція прямо залежить від функціонального стану нервової системи, у зв'язку з чим при лікуванні пептичних виразок широко використовуються і седативні засоби. В даний час не встановлені специфічні психічні чи невротичні зміни особистості, характерні тільки для хворих на ВХ [51, 70, 176, 271].

Професійні фактори і спосіб життя. Наявні дані про зв'язок між професійними умовами і виникненням пептичних виразок неоднозначні. Більшість дослідників свідчать про більшу поширеність ВХ серед осіб, що піддаються в силу професійних особливостей психоемоційним і фізичним перевантаженням у поєднанні з неповноцінним відпочинком і порушенням режиму харчування: лікарі, склад що керує, диспетчери. Як правило, міські мешканці страждають виразкою частіше, ніж мешканці сільської місцевості [65, 286].

Лікарські впливи. В даний час доведено, що окремі групи препаратів викликають гострі ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки шлунка шляхом зниження гастрcitoпротекції (зменшення кількості простагландинів у клітинах СО, посилення зворотної дифузії водневих іонів) і сприяють загостренню вже існуючої ВХ. До лікарських засобів, що ушкоджують СОШ відносяться: НПЗЗ (аспірин, індометацин та ін.), кортикостероїди, антибактеріальні засоби, дигоксин, теофілін, резерпін, препарати заліза, калію [63, 84, 201, 214, 227, 239, 255, 257, 270].

Поряд з екзогенними факторами, існують також ендогенні сприятливі фактори. Вважається, що значимість їх в ініціації ВХ значно вища.

Ендогенні фактори ульцерогенезу: генетична схильність; хронічний Н.рyлогі-гастрит і метаплазія шлункового епітелію в ДПК; гіперпродукція соляної кислоти і пепсину; порушення гастродуоденальної моторики; вік і стать [14, 18, 23, 28, 39, 43].

Генетична схильність. У хворих з дуоденальною виразкою спадкова обтяженість досягає 30-40%. При першому ступені споріднення дуоденальні виразки виникають у три рази частіше, ніж в осіб з необтяженою спадковістю і схильність до них частіше передається по чоловічій лінії. Генетично детерміновані наступні ознаки: збільшення числа паріетальних клітин, надлишкове виділення гастрину у відповідь на харчову стимуляцію, підвищення пепсиногену в сироватці крові, порушення гастродуоденальної моторики, підвищений вміст пепсиногену I, дефіцит інгібіторів пепсину і фукоглікопротеїнів у СО. Дуоденальні виразки в 1,5 рази частіше виникають і перебіг в них тяжче в осіб із групою крові 0(1), Rh+, наявністю в крові деяких HLA-антигенів (У-5,У-15,У-35). У відношенні медіогастральної виразки варто сказати, що достовірних даних про генетичну схильність до неї дотепер немає [28, 39, 43, 68, 79, 128, 272].

Вік і стать. В осіб діторідного віку середнє співвідношення чоловіків і жінок складає 4:1. У молодому віці абсолютно частіше зустрічається дуоденальна локалізація виразки, а в старших вікових групах розходження в захворюваності зменшуються за рахунок підвищення питомої ваги шлункових виразок. В останні роки намітилася тенденція збільшення кількості «юнацьких» і «старечих» виразок [23, 57].

Порушення гастродуоденальної моторики. У здорових людей спостерігається зворотнє співвідношення між секрецією соляної кислоти (HCl) і моторно-евакуаторною функцією шлунка: чим вища секреція HCl, тим нижча його рухова активність, і навпаки. При зростанні кислотності вмісту ДПК знижується кислотопродукція в шлунку, сповільнюється

евакуація з нього і підвищується тонус воротаря (рефлекс Мерінга – Гірша – Сердюкова) [1, 69].

У якості можливих патогенетичних факторів при виразці шлунка розглядається дуодено-гастральний рефлюкс, оскільки дуоденальний вміст, що закидається в шлунок (суміш жовчі з панкреатичним соком) викликає утворення лізолецитину, що ушкоджує захисний слизовий бар'єр і веде до посилення зворотної дифузії водневих іонів і створенню умов для виразкоутворення [69, 191]. Навпаки, прискорене скидання кислого шлункового вмісту в ДПК і порушення ретроградного надходження в неї лужного панкреатичного соку призводить до надлишкового «кислотного удару» по малоадаптованій до нього дуоденальній слизовій, сприяє розвитку шлункової метаплазії і створює передумови для дуоденального виразкоутворення [14, 18].

Описані вище фактори є важливими, але не визначальними. На сьогоднішній день у світовій літературі в якості таких розглядаються гіперпродукція HCl і інфекція *Helicobacter pylori* [12, 13, 147, 150]. Саме вплив на ці фактори при лікуванні ВХ дає найкращі результати. Більш 95 % хворих дуоденальною виразкою і 90% хворих виразкою шлунка мають інфекцію *Helicobacter pylori*. Ерадикація мікроорганізму не тільки приводить до загоєння виразок, але і попереджає їх рецидування. Однак у цьому питанні багато спірного. Так у США частка *H.pylori*-негативних виразок досягає 42 %. У країнах, що розвиваються, після 20 років практично 100 % населення мають у шлунку інфекцію *H. pylori*, населення Києва – до 90 %, однак далеко не всі страждають на пептичну виразку [5, 15, 188].

Все ж провідну роль у виразкоутворенні і клінічних проявах ВХ варто віддати гіперпродукції HCl і пепсину, тому що саме ці фактори утворюють виразковий дефект внаслідок процесів коагуляції і ферментативного гідролізу тканин [189]. Однак цілком пояснити процес формування і рецидування виразки даний механізм не в змозі. Підвищення секреції соляної кислоти – ще не привід для виникнення виразки. У більшості практично

здорових людей можна виявити гіперсекрецію HCl, однак виразкові дефекти у них не формуються. У той же час при нормальній секреторній функції шлунка можуть розвиватися множинні виразки. Не встановлено взаємозв'язку між рівнем гіперсекреції HCl і локалізацією виразкового дефекту. Так, наприклад, гіперсекреція вважається ознакою, характерною для дуоденальної виразки, але вона може мати місце і при виразці шлунка [69].

Таким чином, причин, що сприяють виникненню пептичних виразок досить багато і усі вони, безсумнівно, грають свою окрему роль. Однак провідними факторами виразкоутворення варто вважати кислотну агресію й інфекцію *Helicobacter pylori* [126, 181, 202, 204, 207, 209].

У звичайному стані на СОШ можуть впливати різні фактори, що ушкоджують – фактори «агресії», яким протидіють фактори захисту. До групи факторів агресії відносяться: гіперпродукція HCL і пепсину, бактерія *Helicobacter pylori*, травматизація слизової гастродуоденальної зони, порушення евакуаційно-моторної діяльності шлунка і дуодено-гастральний рефлюкс, лікарські засоби з ульцерогенним ефектом [219].

До групи факторів захисту відносять: поверхневий епітелій і покриваючий його слизово-бікарбонатний бар'єр, активна клітинна регенерація, достатній кровоток у СО, цитопротективні речовини (простагландини, фукоза, N-ацетилнейрамінова кислота), антродуоденальне кислотне гальмо, імунні механізми захисту [65, 74, 142].

Здатність СО зберігати клітини епітелію від загибелі одержала назву цитопротекція. У це поняття входить: антикислотний і антипепсиновий бар'єр, що формується шлунковим слизом і продукцією в слиз бікарбонатних іонів, нормальна регенераторна активність покривно-ямкового епітелію, адекватний кровоток у СО і наявність у ній речовин, що забезпечують перераховані протективні властивості (простагландини, соматостатин, епідермальний фактор росту) [13, 156].

Було встановлено, що між просвітом шлунка і поверхнею клітин покривно-ямкового епітелію існує градієнт рН, що реалізується в шарі слизу

й обумовлений секрецією бікарбонатів CO_3 , що забезпечує на поверхні клітин рН 6,0-8,0. Саме цей градієнт перешкоджає ушкодженню клітин водневими іонами, оскільки слизовий гель у кілька разів сповільнює швидкість зворотної дифузії H^+ і за цей час бікарбонат-іон встигає його нейтралізувати [52, 69].

Головну роль у стимуляції секреції слизу і бікарбонатів відіграють простагландини А і Е [11, 69]. Вони пригнічують секрецію HCl і пепсину, збільшують секрецію бікарбонат-іонів, а таким чином охороняють клітини слизової шляхом підтримки адекватного кровообігу в момент дії факторів, що ушкоджують [72].

Важливу захисне значення у підтримці резистентності слизової гастродуоденальної зони має достатній кровообіг, що забезпечує всі енергозалежні механізми в клітині. Порушення кровопостачання гастродуоденальної зони в результаті стресових впливів, пошкоджень судин, важкої гіпоксемії при серцево-легеневих захворюваннях може сприяти виразкоутворенню [85, 104, 256].

Нормальна клітинна регенерація розглядається як найважливіший захисний фактор, що забезпечує резистентність слизової і швидке загоєння дефектів, наприклад біопсійних ран. У нормі процес клітинного відновлення займає 3-4 доби. При пептичній виразці можуть відбуватись як прискорення і неповноцінність клітинної регенерації, що призводить до порушення клітинної диференціації і, відповідно, функції, так і уповільнення, що визначає зниження репаративних процесів [52, 69].

При неспроможності механізмів цитопротекції і слизово-бікарбонатного бар'єра відбувається лізис клітин і тоді важливу роль починає грати репаративна регенерація СО і механізми імунного захисту, що реалізуються в зв'язуванні харчових антигенів і мікроорганізмів [142].

У нормальних умовах фізіологічна рівновага між факторами агресії і захисту в різні фази травлення і при мінливих умовах зовнішнього і внутрішнього середовища підтримується погодженою взаємодією

центральної і вегетативної нервової системи, а також складною системою медіаторів і гастроінтестинальних гормонів [51, 70, 264].

Більшість сучасних авторів розглядає патогенез пептичної виразки як результат порушення фізіологічної відповідності між факторами агресії і захисту СОШ і ДПК. Взаємовідношення зазначених факторів прийнято відображати схемою, що одержала назву «терези Шия», по імені великого американського гастроентеролога Г. Шия, що запропонував такий підхід [100, 131, 141, 158].

Традиційно вважається, що в патогенезі пілородуоденальних виразок більше значення має посилення агресивних факторів, а при медіогастральних виразках – ослаблення чи неспроможність факторів захисту [168].

Таким чином, як безпосередньо утворюється пептична виразка на сьогоднішній день відомо – це результат невідповідності факторів «захисту» і «агресії». А от чому розвивається така ситуація – дотепер залишається метою наукового пошуку. Однак дослідження останніх років про тісний взаємозв'язок між наявністю в СО гастродуоденальної зони інфекції *H.pylori*, особливо деяких її штамів і підвищення кислотної продукції, дозволили зробити крок в сторону розгадки тонких механізмів ульцерогенезу [31, 280].

В даний час достовірно встановлено, що інфекція *H.pylori* може впливати на секрецію HCl і гастрину за допомогою безлічі механізмів. Інфікування *H.pylori* супроводжується підвищенням концентрації гастрин-релізинг-фактору і рівня сироваткового гастрину, а також зменшенням щільності D-клітин в антральному відділі і зниженням концентрації соматостатину, у нормі гальмуючого вироблення гастрину і граючого ключову роль у регуляції секреції. Встановлено, що після ерадикації *H.pylori* рівень сироваткового гастрину і концентрація соматостатину повертаються до норми [4, 24, 53, 172, 266].

Сама бактерія *H.pylori* не тільки призводить до підвищення продукції HCL, але і внаслідок індукції запального процесу робить гастродуоденальну слизову більш чутливою до її впливу, а також сприяє виникненню шлункової

метаплазії. Як указувалося вище, у 30% населення і 70% хворих на дуоденальну виразку в ДПК виявляється метаплазія шлункового епітелію, на якому і колонізується *H.pylori* [92, 265].

Підвищена продукція НСІ супроводжується посиленням моторної функції шлунка і посиленням скиданням шлункового вмісту в ДПК, що сприяє виникненню шлункової метаплазії в ДПК. *H.pylori*, переміщається із шаром слизу з ділянок антрального гастриту на метаплазований епітелій і колонізує його. Завдяки муколітичній дії *H.pylori*, виробленню фосфоліпаз А і С, ушкоджується не тільки гідрофобний шар, до складу якого входять фосфоліпіди, але і мембрани поверхневого епітелію, у зв'язку з чим вплив кислотного-пептичного фактора підсилюється в місцях персистенції бактерії. Зазначена концепція одержала назву «теорії даху, що тече» [131, 141, 177].

За С. Goodwin (1990), хелікобактерний гастрит і шлункова метаплазія в ДПК є першою сходинкою, що запускає патогенетичний каскад розвитку дуоденальної виразки. До другої сходинки відноситься порушення механізму зворотного зв'язку секреції гастрину, що веде до гіпергастринемії і гіперпродукції НСЛ. До третьої сходинки – колонізація метаплазованого епітелію, дуоденіт, руйнування захисного шару муцину, виразка. Четверта сходинка характеризується процесами виразкоутворення і репаративної регенерації, що чергуються і супроводжуються формуванням нових ділянок метаплазії [8, 53, 55, 86].

Механізм чи механізми, за допомогою яких *H. pylori* викликає ушкодження СО гастродуоденальної зони, у даний час продовжують вивчатися. Однак варто підкреслити, що незважаючи на безсумнівний зв'язок хелікобактерного антрального гастриту з дуоденальною виразкою, усе-таки залишається ще цілий ряд невирішених до кінця питань. Вочевидь, що вважати *H.pylori* у 100% патогенетичним фактором ВХ не можна. Так, наприклад, в умовах експерименту можна відтворити хелікобактерний гастрит, але не виразку. Спонтанне загоєння виразки не корелює зі зникненням *H.pylori*. Крім того, ВХ не має епідеміологічних характеристик

інфекційного захворювання. Пептична виразка – це не монокаузальна хвороба, крім *H.pylori*, для її виникнення необхідні наявність і інші фактори ульцерогенезу [87].

Таким чином, у різноманітті відомих на сьогоднішній день факторів ульцерогенезу роль двох провідних відіграє кислотно-пептична агресія і наявність визначених «ульцерогенних» штамів інфекції *H.pylori*. Що виступає головним і які ще існують фактори і механізми, що беруть участь в утворенні виразки, у даний час залишається неясним [88, 89, 171].

Для загострення виразкового процесу в більшості випадків характерна наявність виразкового дефекту і запалення СО. Загальний вид виразки шлунка і ДПК повною мірою залежить від їхньої локалізації, стадії розвитку і частоти попередніх загострень. У фазі загострення виразки округлої форми, рідше – полігональної, у більшості випадків краї високі, рівні, чітко обмежені. Внаслідок вираженого периульцерозного запалення поблизу виразки СО набрякла і гіперемована, має вид валика, що добре відмежований від навколишньої СО і підіймається над нею. Зона гіперемії ширше зони набряку. СО, що прилягає до виразки має підвищену ранимість і часто кровоточить. Глибина виразок може бути різною, їхнє дно укрите білим чи жовто-сірим нальотом. Дно виразки, що кровоточить, частково чи повністю прикрито тромботичними масами [73, 80, 134, 279].

За ендоскопічними ознаками дуже важко відрізнити хронічну виразку від гострої. Гострі виразки частіше бувають множинними і їх, як правило, супроводжують ерозії. Гостра виразка характеризується периульцерозним запаленням з вираженим контрастом щодо навколишніх тканин, що менше спостерігається при хронічних виразках. Діагностиці сприяє морфологічне дослідження біоптатів СО, отриманих із країв виразки і периульцерозної зони. У біоптаті з дна і країв хронічної виразки знаходять детрит у вигляді нагромадження слизу з домішкою лейкоцитів, що розкладаються, еритроцитів, злущених клітин і некротизованих колагенових волокон. У периульцерозній зоні в активній фазі виразкового процесу спостерігається

картина гострого запалення з набряком і значним повнокров'ям судин. У складі інфільтрату переважають нейтрофільні і еозинофільні лейкоцити, плазматичні клітини. Визначається проліферація гістіоцитів і фібробластів. У стінках судин поблизу виразки відзначаються явища мукоїдного набряку і фібриноїдного некрозу. У слизовій оболонці в окружності хронічної виразки, на відміну від гострих, виявляють атрофію залоз, розростання сполучної тканини, особливо на краях і дні виразкового дефекту, продуктивний ендovasкулїт і вогнища метаплазїї. Нервові волокна і гангліозні клітини піддаються дистрофічним змінам і розпаду [72, 118].

Морфологічні ознаки атрофічного гастриту, фрагменти сполучнотканних волокон у дні чи на краях виразки в сполученні з явищами кишкової метаплазїї в периульцерозній зоні, свідчать про хронічний виразковий процес [78].

Детальне дослідження хронічних виразок дозволяє виявити чотири шари: 1 – ексудат, 2 – шар фібриноїдного некрозу, 3 – грануляційна тканина, 4 – фіброз різного ступеня вираженості, що поширюється на навколишні тканини, і супроводжується облітерацією судин [78].

Гострі виразки, що виникають на незмінній СО, мають зону некротизованої тканини з периульцерозною лейкоцитарною інфільтрацією. Характерні зміни судин: паралітичне розширення, стаз, плазматичне просочування, фібриноїдний некроз стінки. На відміну від хронічної виразки, на краях і дні гострого виразкового дефекту немає розростання сполучної тканини, у навколишній СО не спостерігається структурної перебудови з атрофією залоз і метаплазією епітелію. Гострі виразки не схильні до рецидивів, не викликають рубцевої деформації і порушення рельєфу СО після загоєння. Варто відрізнити гострі виразки від ерозій. До ерозій відносять поверхневі дефекти СО, що не проникають до м'язового шару. Від ерозій виразки відрізняються глибиною некрозу. Розміри гострих ерозій слизової оболонки можуть знаходитися в межах від 2 мм до 1-2 см у діаметрі. Вони бувають поодинокі і множинні. Ерозія при сприятливому

перебігу загоюється без утворення рубця, а при прогресуванні некрозу перетворюється в гостру виразку [78].

1.2 Сучасні підходи до лікування виразкової хвороби

Антисекреторна та антихелікобактерна терапія. Неускладнена ВХ в більшості випадків добре піддається консервативній терапії. Сучасна консервативна терапія ВХ ДПК має на меті ерадикацію *H. pylori* і зниження секреції HCl [10, 81, 177, 212].

Рисс Е.С. (1998) і співавт. відзначають, що якщо в даний час препарати з доведеною ефективною дією (H_2 -блокатори, блокатори протонної помпи) забезпечують репарацію виразок у 80 % випадків, то плацебо, особливо в молодих людей, дає позитивний ефект за той же термін у 40 % хворих [82, 154].

Репарація виразки ДПК відбувається за 4 тижні, якщо в шлунку підтримується рН 3 і більше протягом 18-20 годин на добу. Виразка шлунка при таких же показниках рН гоїться за 8 тижнів. Однак, викликана застосуванням кислотознижуючих препаратів, своєрідна «медикаментозна ваготомія» ще не вирішує всіх проблем. Короткочасне використання цих препаратів викликає настільки ж нетривалий ефект, частота рецидивного виразкоутворення досить висока [2, 94, 95, 143, 152].

Для того щоб домогтися рубцювання виразки необхідно вирішити наступні завдання:

- знизити надлишкову кислотопродукцію (рівень рН 3 і більше протягом 18 годин на добу на протязі 4 тижнів);
- здійснити ерадикацію *H. pylori*, якщо є інфікування;
- підвищити резистентність СОШ і ДПК;
- відновити порушену гастродуоденальну моторику.

В даний час існує 4 основних варіанти антисекреторної терапії [46, 91, 125, 143, 152].

1. У випадку *H. pylori*-позитивної виразки після проведення успішної ерадикації можна не проводити антисекреторну терапію. При цьому зберігається висока імовірність рецидиву при помилках в оцінці ефективності ерадикації.

2. Використання, поряд з ерадикацією, антисекреторної терапії до появи червоного рубця + додатково 1-2 тижня (найбільш розповсюджений варіант).

3. Застосування, поряд з ерадикацією, тривалої (3 місяці) антисекреторної терапії до появи білого рубця. Така терапія охороняє від раннього рецидиву після репарації виразки, особливо при *H. pylori*-негативних виразках.

4. Безупинна підтримуюча профілактична антисекреторна терапія окремим категоріям хворих.

Відповідно до рекомендацій Американської асоціації гастроентерологів і Маастрихтської конференції (Італія, 1996), обов'язковим елементом терапії ВХ варто вважати ерадикацію *H. pylori*. Така установка обумовлена наступним.

1. Інфекція *H. pylori* – одна з найпоширеніших інфекцій людини з усіх відомих у даний час [120].

2. *H. pylori* є причиною розвитку хронічного хелікобактерного гастриту, найважливішим фактором патогенезу ВХШ і ДПК, лімфоми шлунка низького ступеня злоякісності, а також рака шлунка [29, 114].

3. Ерадикація *H. pylori* у СОШ приводить до [108, 116, 121]:

- зникнення запального інфільтрату в СОШ;
- значного зниження частоти рецидивів ВХ;
- гістологічної ремісії мальтоми шлунка;
- зменшення ризику розвитку рака шлунка.

Експерти установили вимоги до антихелікобактерної терапії: вона повинна бути простою, добре переноситися пацієнтами, бути доступною за ціною при частоті ерадикації більш 80 %.

Правила застосування антихелікобактерної терапії [132, 133, 282].

1. Якщо застосовувана схема лікування не приводить до ерадикації, повторювати її не варто, тому що це свідчить про стійкість бактерії до одного з компонентів терапії.

2. Якщо використання однієї, а потім іншої схеми лікування не приводить до ерадикації, необхідно визначити чутливість штаму *H. pylori* до всього спектра застосовуваних антибіотиків.

3. Поява бактерії в організмі рік по тому після лікування варто розцінювати як рецидив, а не реінфекцію. При рецидиві необхідно використовувати більш ефективну схему лікування.

В даний час встановлено, що правильно проведена антихелікобактерна терапія статистично вірогідно знижує кислотність у тілі шлунка, а також БПК і МПК. Однак ці зміни не стійкі, підвищуються через один рік після лікування і вірогідно не відрізняються від аналогічних показників до початку терапії [135, 136, 138, 283].

За матеріалами клінік Західної Європи і США успішна ерадикація знижує частоту рецидивів ВХ з 60-80% у рік до 5%, зменшує частоту ускладнень пептичної виразки кровотечами. Частота реінфікування виразок хворих у розвинутих країнах складає 0,5-1,5% у рік, у тих, що розвиваються – до 30% [140, 180, 192, 287].

Сучасні схеми лікування ВХ [143, 145, 169, 175, 179, 180, 192, 221, 284].

1. Однотижнева потрійна терапія з використанням інгібіторів протонної помпи в стандартній дозі 2 рази в день (омепразол по 20мг, пантопразол по 40мг, рабепразол по 30мг, езомепразол по 20мг) разом із кларітромицином (500мг 2 рази в день) чи амоксициллином (1000мг 2 рази в день) і тинідазолом (500мг 2 рази в день).

2. Однотижнева потрійна терапія з застосуванням препаратів вісмуту: де-нол (120мг 4 рази в день) + кларітроміцин (500мг 2 рази в день) + тинідазол (500мг 2 рази в день).

3. Однотижнева квадротерапія, що дозволяє домогтися ерадикації штамів *H. pylori*, стійких до дії відомих антибактеріальних речовин: інгібітор протонної помпи в стандартній дозі + де-нол (120мг 4 рази в день) + кларитроміцин (500мг 2 рази в день) + тінідазол (500мг 2 рази в день) чи метронідазол (250мг 4 рази в день).

4. В схемах лікування ВХ замість блокаторів протонної помпи можуть використовуватися блокатори H₂-гістамінових рецепторів, однак ефективність їхнього використання нижче.

Запропоновані схеми лікування не є строго встановленими. В міру одержання нових даних і появи нових лікарських препаратів вони змінюються. Так, наприклад, створені і широко використовуються зручні в застосуванні комплексні препарати, що містять комбінацію антибіотиків із блокатором протонної помпи (пілобакт, гастростат і ін.).

Ендоскопічний контроль, що визначає ефективність терапії і рубцювання виразки ДПК, призначають через 2 і 4 тижні, а при виразках шлунка – через 4 і 8 тижнів. Перше дослідження визначає достатність дози препаратів, а друге – рубцювання, дози і тривалість підтримуючої терапії [141].

Таким чином, використання сучасної противиразкової терапії дозволяє на 2-3 добу від початку лікування усунути больовий синдром. У 80 % хворих на протязі місяця відзначається рубцювання виразки, в іншій частині ВХ переходить у неактивну фазу і відбувається поступове рубцювання виразки. Однак у 36-40 % хворих спостерігається реінфікування *H. pylori* і на тлі підвищеної кислотності в 20-30 % хворих протягом 1-го року спостерігається рецидив виразки, на протязі наступних 2 років – у 5-10 %. Деякі автори вважають, що ефективність консервативної терапії досягає 90 %, однак рецидиви захворювання реєструються в 50-70 % пацієнтів. Ці рецидиви вимагають повторних, досить дорогих курсів терапії, що супроводжуються значним числом побічних реакцій. Застосування антихелікобактерної терапії з використанням двох чи трьох антибіотиків часто супроводжується

дисбактеріозом кишківника. При тривалому прийомі блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів, а також омепразолу підвищується ризик канцерогенезу в шлунку. Тривалий прийом цих препаратів призводить до розвитку атрофічного гастриту з явищами кишкової метаплазії, а це у свою чергу викликає дисплазію епітелію і розвиток раку. При повторних курсах терапії розвивається виражена рубцьово-виразкова деформація пілородуоденальної ділянки з формуванням стенозу. І це далеко не весь перелік проблем, що виникають при медикаментозному лікуванні. З огляду на відсутність особливого оптимізму від консервативної терапії, а також наші соціально-побутові умови, хірургічні методи лікування залишаються актуальними як при лікуванні ускладненої, так і неускладненої виразки за рахунок розширення відносних показань – неефективність консервативної терапії.

Окрім того, для лікування ВХ використовуються ЛП наступних груп [206, 208, 220, 224, 228]:

1. Засоби, що впливають на рівень інтрагастрального рН:
 - антисекреторні засоби;
 - антациди.
2. Засоби, що захищають та підвищують резистентність СОШ і ДПК:
 - цитопротектори;
 - репаранти;
 - засоби, що стимулюють кровообіг у СОШ і ДПК;
 - імуномодулятори.
3. Засоби, що нормалізують моторно-евакуаторну функцію шлунка та ДПК [141].

Антисекреторні препарати представлені М-холінолітиками, блокаторами H_2 -гістамінових рецепторів, інгібіторами протонної помпи [26].

Периферичні М-холінолітики, як неселективні (атропіну сульфат, метацин, платифіліну гідротартрат), так і селективні (пірензепін,

гастроцепін), відійшли на другий план через незначний антисекреторний ефект, короткотривалу дію та побічні ефекти (сухість у роті, тахікардія, запор, порушення сечовипускання, підвищення внутрішньоочного тиску та ін.) [259].

Механізм дії *блокаторів гастринових рецепторів* пов'язаний з блокуванням H_2 -гістамінових рецепторів парієтальних клітин СОШ, що супроводжується зниженням секреції шлункового соку [174, 186, 264]. На сучасному фармацевтичному ринку представлено п'ять поколінь блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів:

- I. циметидин (тагамет, примамет, гістодил);
- II. ранітидин (раніберл, зантак, ацилок Е, ранісан, гістак, рантак, ацидекс);
- III. фамотидин (ульфамід, квамател, гастросідин, пепсид);
- IV. нізатидин (аксид);
- V. роксатидин (роксан) [245].

Інгібітори протонної помпи – останнє покоління антисекреторних засобів, що діють безпосередньо на протонну помпу парієтальної клітини, гальмуючи її активність з перекачування водневих іонів у просвіт шлункових залоз. Препарати цієї групи блокують фермент H^+ , K^+ -АТФазу, ковалентно зв'язуючись з SH-групами β -субодиниць протонного насоса шлунка та реалізуючи виражений антисекреторний ефект, незалежно від природи кислотостимулюючого фактору [110, 139, 149, 155, 170, 196, 200, 203, 210, 217, 222, 229, 234, 243, 246, 248, 250, 251, 252, 253, 260]. На сьогодні існує п'ять поколінь інгібіторів протонної помпи:

- I. омепразол (лосек, оmez);
- II. лансопразол (ланзап);
- III. пантопразол (контролок);
- IV. рабепразол (паріет);
- V. езомепразол (нексіум) [109, 137, 194, 226, 268, 269, 276].

Антацидні препарати безпосередньо не впливають на функціонування парієтальної клітини, зменшуючи агресивність шлункового вмісту за рахунок хімічної нейтралізації соляної кислоти та зв'язування пепсину, що вже виділилися в порожнину шлунка. До антацидів, що всмоктуються, відносять натрію гідрокарбонат, магнію карбонат, кальцію карбонат. Приведені ЛП мають швидку, але короткотривалу дію, при їх вживанні можливий розвиток феномена «кислотного рикошету». Антациди, що не всмоктуються, представлені алюмінію фосфатом (фосфалюгель), алюмінієво-магнієвими антацидами (альмагель, маалокс) та ін. Ефективність цих ЛП у першу чергу ґрунтується на їх здатності нейтралізовувати HCl. Вони мають високу адсорбційну здатність, тому їх не можна приймати разом з іншими ЛП [261].

Для поновлення захисних властивостей СОШ використовуються *цитопротектори*, до яких відносять групи лікарських засобів з різними механізмами дії, що стабілізують захисні властивості слизу внаслідок зниження дії факторів агресії та/або підвищення дії факторів захисту; сприяють загоєнню ерозій та виразок; відновлюють структуру та функцію епітелію ШКТ. До цієї групи входять синтетичні аналоги ПГ (мізопростол), сукральфат та препарати вісмуту [281]. Механізми дії основних цитопротекторів представлені в табл. 1.1.

Репаранти сприяють покращенню регенераційних процесів у СОШ та ДПК і загоєнню виразкового дефекту. До репарантів відносять: солкосеріл, обліпихову олію, метилурацил, вітамін U, оксиферріскорбон натрію, етаден, калевлон, анаболічні стероїди, гастрофарм. Раніше препарати цієї групи широко використовувалися в лікуванні ВХ, але з відкриттям нових ефективних противиразкових засобів етіопатогенетичної дії репаранти використовуються тільки при довготривалих виразках, що не рубцюються та мають часті рецидиви [99, 124, 141].

Засоби, що стимулюють кровообіг у СОШ і ДПК, безумовно, не можуть і не повинні замінити основну терапію при захворюванні ВХ шлунку та ДПК, але їх доцільно включати до комплексної терапії, особливо в осіб із

гемодинамічними порушеннями. До цієї групи ЛП належать пентоксифілін (трентал), теонікол, які покращують термінальний кровотік [132].

Таблиця 1.1

Механізми дії основних цитопротекторів СОШ

Механізм дії	Препарати			
	де-нол	сукральфат	мізопростол	пентоксифілін
Підвищення синтезу слизу та бікарбонатів	+	-	-	-
Підвищення синтезу ПГ	+	+	+	-
Антиоксидантний ефект	+	+	-	-
Зниження вмісту протизапальних цитокінів	+	+	-	+
Зниження активності пепсину	+	+	-	-
Зв'язування жовчних кислот	±	+	-	-
Зв'язування з білками в зоні запалення та некрозу	+	+	-	-
Покращення мікроциркуляції у слизовій оболонці	+	-	+	+
Підвищення вмісту епідермального фактору росту	+	-	-	-
Гальмування NO-синтетази та адгезії бактерій	+	-	-	-

Імуномодулятори в наш час не мають широкого застосування при ВХ

шлунка та ДПК, однак при ознаках імунодефіциту, аліментарній недостатності, дистрофії і при довготривалому загоєнні виразок їх можна використовувати в комплексній терапії ВХ. До рекомендованих при ВХ імуномодуляторів відносять левамізол, тімалін, тактивін, тімоген [143, 218].

При ВХ шлунка і ДПК часто відмічають супутні порушення рухової активності ШКТ. У зв'язку з цим, одночасно з проведенням етіотропної та патогенетичної терапії необхідна діагностика та лікування порушення основних функцій шлунка та ДПК. У фазі загострення ВХ можуть спостерігатися рівною мірою як гіпер-, так і гіпомоторні розлади шлунка та ДПК, а також їх поєднання. Для нормалізації моторно-евакуаторних функцій шлунка та ДПК використовують *спазмолітики*: атропін, метацин, М-холінолітики (бускопан), дротаверін (но-шпа), папаверін та препарати прокінетичної дії (метоклопрамід, домперидон, ітоприду гідрохлорид, цизаприд, сульпірид) [16, 143].

З численних джерел літератури відомо, що відновленню клітинного бар'єру, що пошкоджується внаслідок активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), і підвищенню захисного потенціалу клітин і тканин організму сприяють *антиоксиданти* – речовини, що в малих концентраціях гальмують процеси окиснення органічних речовин киснем за різними механізмами. До первинних, переважно ферментативних систем, які інактивують активні форми кисню, належать супероксиддисмутаза (СОД), тіоредоксинредуктаза, каталаза, глутатіон-пероксидазна система та ін. [17, 40, 160, 161]. Але відомо, що при виразкових процесах активність цих систем знижується, тож організму потрібні екзогенні біоантиоксиданти, що поділяються на жирो- та водорозчинні. До перших належать поліфеноли, вітаміни Е, А, К, убіхінон, фосфоліпіди, стерини; до других – вітаміни С, РР, В₆, карнозин, ацетилцистеїн та ін. (рис. 1.1) [20, 36, 37]. Біоантиоксиданти є невід'ємним компонентом усіх клітинних та тканинних структур живих організмів, де вони підтримують на постійно низькому рівні процеси вільнорадикального окиснення (ВРО) [41].

Недостатня популярність антиоксидантних засобів і відсутність традицій їх широкого використання в практичній медицині обумовлена низкою причин: мала вивченість цього питання, складність адекватної оцінки стану параметрів перекисного окиснення в організмі, відсутність ефективних медикаментозних засобів, що мають антиоксидантну активність та здатність швидко зменшувати наслідки оксидативного стресу [17, 40, 160, 161].



Рис. 1.1 Класифікація та механізм дії антиоксидантів

Примітки: O_2^- – супероксидний радикал кисню, O_2 – синглетний кисень, H_2O_2 – перекис водню, OH^- – гідроксильний радикал.

Тож, враховуючи значну роль вільнорадикальних процесів у патогенезі

ВХ, можна припустити доцільність використання біоантиоксидантів у складі комплексної терапії виразкових уражень шлунка.

Таким чином, незважаючи на широке впровадження синтетичних молекул у виробництво лікарських засобів, актуальним у комплексному лікуванні виразкових уражень ШКТ є використання біологічно активних речовин рослинного походження, які окрім антиоксидантних властивостей проявляють інші види дії, які можуть відігравати важливу роль у профілактиці рецидивів та лікуванні ВХШ та ДПК [19].

Основні напрями фітотерапії – захист слизової оболонки шлунка від дії ушкоджуючих чинників, перш за все, НСІ; протизапальний ефект; регуляція секреторної функції; стимуляція регенерації; нормалізація функціонального стану інших органів, залучених у патологічний процес; відновлення нервово-психічної рівноваги [241].

Фітопрепарати, порівняно з синтетичними засобами мають низку переваг: низька токсичність, що дозволяє призначати їх тривалими курсами; м'який терапевтичний ефект, що особливо важливо в періоді ремісії; доступність та відносна дешевизна [158, 185].

Перераховані особливості фітопрепаратів дозволяють застосовувати їх як альтернативні засоби та у комплексному лікуванні ВХШ та ДПК [195].

На фармацевтичному ринку України відомі фітопрепарати та БАДи рослинного походження із використанням таких лікарських рослин як солодка гола, оман високий, обліпіха крушиноподібна, барбарис звичайний, нагідки лікарські, айр звичайний, беладона звичайна, валеріана лікарська, звіробій звичайний, шипшина собача, гарбуз звичайний, капуста городня, капуста броколі, алое деревоподібне, льон посівний, подорожник великий, кропива дводомна, деревій звичайний, родовик лікарський, гірчак зміїний, черемха звичайна, чорниця звичайна. На основі солодки розроблено противиразкові і жовчогінні препарати Ліквіритон, Релцер, Флакарбін, Халкорин, що включають суму флавоноїдів, які обумовлюють протизапальну, спазмолітичну та антисекреторну дію засобів [216]. З омани

високого отримують Алантон, з обліпихи крушиноподібної – Обліпихову олію, Терра-плант обліпиха. Ці препарати активно використовуються для профілактики та лікування гіперацидного гастриту, ВХШ та ДПК. З календули лікарської отримано препарат Калефлон, для профілактики та лікування гастриту, ВХ, захворювань печінки та жовчних шляхів. Існують препарати та дієтичні добавки: з айру звичайного (Анкарцин, Вікалін, Вікаїр), Келлатрин, Келліверин, Бесалол, Беластезин, Белалгін, Бекарбон (містять екстракт беладони звичайної), Він-віта (з кісточок і шкірки винограду виду Каберне). До рослинних репаратів відносяться каротиноїди (провітамін А) обліпихи крушиноподібної (олія обліпихи), нагідок лікарських (настій, Калефлон), шипшини коричневої (настій, Каротолін, олія шипшини), гарбуза звичайного (олія, Тиквеол). Народна медицина також рекомендує застосовувати сік алое, прополіс, збори лікарських рослин, що містять каротиноїди, антиоксиданти, флавоноїди. В якості рослин, що поєднують в собі обволікаючі та протизапальні властивості, можуть бути рекомендовані препарати насіння льону посівного та листя подорожника великого, а також коренів солодки голої [143, 205].

1.3. Перспективи створення нового противиразкового лікарського засобу на основі екстракту капусти городньої

До перспективних рослин щодо створення противиразкового препарату відноситься капуста городня (*Brassica oleracea* L.), яка має велику сировинну базу в Україні та багаторічний досвід застосування в народній медицині. Рослини родини Brassicaceae є цінними овочевими, олійними, медоносними, декоративними та лікарськими культурами. Головна роль у родині Brassicaceae належить капусті городній (*Brassica oleracea* L.), яка походить від дикоростучої капусти та має безліч різновидів: білоголова, червоноголова, цвітна, брюссельська, кольрабі, броколі, кале, або грюнколь, савойська [47, 122, 144].

Корисні властивості капусти городньої - в її складі, поєднанні важливих компонентів, необхідних для організму людини [274]. Як лікарську сировину використовують листя та качан капусти городньої, що містять алкалоїди, флавоноїди, органічні кислоти, полісахариди, глюкозинолати, сірковмісні глікозиди – глікобрасидін, неоглікобрасидін, вітаміни С, Р, РР, В1, В2, В6, К, D, Е и U, каротин, пантотенову і фолієву кислоти, індол-3-карбінол, лізоцим, мікроелементи – калій, кальцій, натрій, магній, фосфор та ін.) [122, 148, 157, 233, 275].

Дані щодо цілющих властивостей капусти описані в багатьох джерелах з народної медицини та фітотерапії [123, 151, 235, 262].

Капуста має загально-зміцнювальну, знеболювальну, протизапальну, дезинфікуючу, бактерицидну, антисклеротичну, гемостатичну, сечогінну, ранозагоювальну дію, а також нормалізує обмінні процеси й регулює вітамінний баланс [159, 162, 167, 263].

З лікувальною метою у народній медицині широко використовують сирий сік капусти як сечогінний засіб, а сік квашеної капусти ефективно лікує гастрити та виразкову хворобу шлунка. Завдяки антисептичними властивостям, розведеним водою соком полощуть горло, а враховуючи антибактеріальну дію, капустяні листки прикладають до запалених і набряклих ділянок шкіри. Листки допомагають при головному болю, як болезаспокійливий засіб, з них роблять компреси на лоб [47, 122, 144].

Квашена капуста багата вітамінами А, В, С, К і U. Регулярне її вживання позитивно впливає на імунну систему, перешкоджає передчасному старінню і регулює травлення, при додаванні рослинної олії здатна забезпечити профілактику виразки шлунка і дванадцятипалої кишки.

Широкий спектр біологічно активних компонентів капусти городньої зумовлює її, доведені в експерименті та у клініці, багаточисельні фармакологічні властивості, включаючи протидіабетичну, протипухлинну, гіпотензивну, антихолестеринемічну, антиоксидантну, протизапальну, антибактеріальну, антикоагулянтну та гепатопротекторну дію [47, 122, 148,

157, 233, 275]. Важливими складовими компонентами капусти городньої є глюкозинолати та флавоноїди, які здатні зменшувати утворення активних форм кисню (АФК), знешкоджувати вільні радикали і тим самим запобігати окиснювальним пошкодженням клітинних мембран.

За даними деяких вчених *Brassica oleracea* є унікальною рослиною саме завдяки високому вмісту флавонольних глікозидів - неацильованих та ацильованих глікозидів кемпферолу та гідроксикоричних кислот зі структурою катехину, з якими в останні роки пов'язують превентивну протипухлинну дію капусти щодо раку підшлункової залози, молочної залози, простати, шлунка та легенів. Антиканцерогенний ефект глюкозинолатів капусти городньої може бути обумовлений детоксикацією канцерогенів та впливом на клітинні процеси через регуляцію рівня фактора транскрипції, сигнальних шляхів, гальмування клітинного циклу на фазі G2/M та апоптозу [153, 199].

Також становлено, що соки капусти білокачанної та квашеної зменшують експресію ароматази у трьох клітинних лініях карциноми молочної залози [205].

Епідеміологічне дослідження, що було проведене у Швеції протягом 13-ти років показало, що збільшення споживання білокачанної капусти знижує ризик розвитку нирково-клітинної карциноми на 40% [263].

Інші автори виділяють молекулярні мішені *Brassica oleracea*: NF-κB, ядерний фактор-2 (Nrf2), мітоген-активовану протеїнкіназу (MAPK), c-Jun N-кінцеву кіназу (JNK), проліфератор пероксисоми AMPK/SIRT-1/-активований рецептор-α (PPARα)/роз'єднуючий білок-2 (UCP2). Взаємодіючи з цими молекулярними сигнальними шляхами, капуста городня чинить антиоксидантну, протизапальну та антитромботичну дії [159].

Індол-3-карбінол, що міститься в овочах родини *Brassica*, виявляє антиоксидантні та протизапальні властивості за умови алкогольного експериментального ураження печінки та кишечника шляхом пригнічення окиснювального стресу, про що свідчили знижені рівні показників

перекисного окиснення ліпідів у печінці та запобігання виснаженню вмісту глутатіону і активності мітохондріальної альдегіддегідрогенази-2. На фоні зниження рівня печінкових прозапальних цитокінів, індол-3-карбінол запобігав апоптозу ентероцитів, що доводить високу ефективність капусти городньої щодо запально-дистрофічних уражень ШКТ [163].

Мексиканські вчені виявили виражені антиоксидантні та гепатопротекторні властивості у ефірних олій капусти на моделі тетрахлоретанового гепатиту у щурів [160].

На експериментальних моделях запалення шкіри у мишей встановлено потужні протизапальні властивості бертероїну (5-метилтіопентил ізотіоціанат) - аналогу сульфорафану капусти броколі, який пригнічував розвиток набряку, знижував вивільнення медіаторів запалення та прозапальних цитокінів, інгібував транслокацію ядерного фактора κB p65 [163].

Місцеве лікування еритематозного запалення вуха у мишей метаноловим екстрактом *Brassica oleracea* суттєво пригнічувало епідермальну гіперплазію та інфільтрацію імунних клітин, значно знижувало рівні фактора некрозу пухлини-альфа та інтерлейкіну-6 у запальних тканинах, що підтверджує можливість використання капусти як протизапального засобу. [184].

Отже, флавоноїдні компоненти капусти городньої зумовлюють виражені антиоксидантні та протизапальні властивості, які можуть забезпечити патогенетичну противиразкову терапію при ураженнях шлунку.

Враховуючи, що одним з провідних етіологічних факторів виразкоутворення вважають інфекцію *H.pylori*, яка, крім того, здатна збільшувати ризик розвитку пухлин шлунка, сучасні дослідження спрямовані на виявлення антихелікобактерних властивостей у капусти городньої. Так встановлено, що не тільки сульфорафан капусти броколі, а й ізотіоціанат бертероїн капусти городньої чинить виражену бактерицидну дію щодо *H.pylori* шляхом інактивації активності уреазы [190].

Відмінна особливість складу капусти городньої - це наявність вітаміну U (S-метилметионінсульфоній), вміст якого виявлено американськими вченими ще у 50-ті роки минулого століття та доведено кореляцію між його концентрацією у свіжому овочі і капустяному соку та профілактикою захворювань ШКТ: зменшенням проявів гастриту, коліту, загоєнням виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, активізацією функцій печінки [47, 122, 144]. При цьому свіжий капустяний сік запобігав розвитку як експериментальних гістамінових пептичних виразок у морських свинок, так і зменшував середній час загоєння виразок у 3 рази порівняно з пацієнтами, які отримували стандартну противиразкову терапію. Механізм гастропротекторної дії вітаміну U заснований на відновленні цілісності слизової шлунка за рахунок посилення секреції муцину та сульфгідрильної групи. Є також докази гіполіпідемічної, гепатопротекторної, протизапальної та цитопротекторної активності вітаміну U [160, 163].

За останні роки з'явилися роботи, що присвячені експериментальному дослідженню противиразкової активності екстрактів з капусти городньої, які були отримані різними методами екстрагування.

Гастропротекторна активність гідроалкогольного екстракту, отриманого з листя *Brassica oleracea* на моделях виразок, індукованих етанолом та нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) заснована на його здатності стимулювати синтез шлункового слизу, значно підвищувати рН та зменшувати концентрацію іонів H^+ у шлунку [198].

Антиульцеровгенна дія встановлена й для водного екстракту *Brassica oleracea* у дозі 50-100 мг/кг, який, за умови аспіринового пошкодження шлунка у щурів, продемонстрував спроможність значно запобігати утворенню виразок на рівні препарата порівняння омепразолу [278]. Припускають, що у механізмі противиразкової активності водного екстракту капусти (93,6-96,5%) при індометациновому пошкодженню СОШ провідну роль відіграє його антисекреторний ефект та здатність підвищувати рівень

гексозаміну, створюючи таким чином сприятливі умови для загоєння виразок [223].

Здатність капусти городньої відновлювати секрецію слизу та модулювати продукцію HCl підтверджена корейськими вченими при профілактичному введенні екстракту капусти протягом 7-ми днів до пошкодження слизової шлунку сумішшю HCl/етанол [183, 187]. Гастропротекцію автори пояснюють також нівелюванням показників окиснювального стресу, який розвивається внаслідок порушення балансу між ендогенними антиоксидантами та активними формами кисню.

Висновки до розділу 1

Аналізуючи викладене, можна зробити висновок про наявність у капусти городньої потужних фармакологічних властивостей, включаючи антиоксидантну, протизапальну, ранозагоювальну, антисекреторну, антихелікобактерну дію та здатність стимулювати синтез шлункового слизу, які забезпечать вплив на основні ланки патогенезу виразкових уражень шлунка та ДПК.

Слід зазначити, що, незважаючи на наявність експериментальних та клінічних даних щодо противиразкової активності капусти городньої, на цей час вона залишається лише фітозасобом народної медицини. На фармацевтичному ринку України й за кордоном відсутні стандартизовані лікарські засоби та харчові добавки на основі сировини капусти городньої, що свідчить про доцільність та перспективність досліджень у даному напрямку.

Таким чином, проведений огляд літературних джерел та відсутність вітчизняного офіційного препарату на основі капусти городньої стали підґрунтям для експериментального дослідження сухого екстракту капусти городньої як потенційного противиразкового засобу.

Матеріали даного розділу використані при написанні наступних публікацій:

1. Кононенко Н. М., Мірзалієв М. Т. Перспективи створення нового гастропротекторного засобу на основі капусти городньої. *Ліки - людині: сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали I Міжнар. наук.- практ. конф., м. Харків, 30-31 березня 2017 р. Харків, 2017. С. 180–181.*

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пептична виразка – це доброякісний дефект слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, що виходить за її межі та виникає внаслідок невідповідності чинників «агресії» і «захисту» у слизовій оболонці гастродуоденальної зони. Враховуючи потребу практичної медицини в розширенні вітчизняних засобів для лікування виразкової хвороби та її широке розповсюдження, пошук і створення нових високоефективних і безпечних противиразкових препаратів рослинного походження є актуальним [72, 267, 277].

Предметом дослідження був сухий екстракт 1:5 спиртовий з листя капусти городньої (СЕКГ), який був одержаний на кафедрі хімії природних сполук НФаУ (м. Харків) під керівництвом професора В.С. Кисличенко. Субстанція виділена з надземної частини (листя) капусти білоголової *BRASSICAE oleraceae convar. capitatae var. albae* шляхом її екстракції 10 мл 50% спирту етилового з наступним упарюванням і сушінням.

Субстанція СЕКГ - гігроскопічний порошок кремового кольору зі слабим характерним запахом. Легко розчинний у етанолі (50 % об/об) Р, воді Р, розчинний у етанолі (70% об/об) Р, практично нерозчинний у *етанолі Р* та інших органічних розчинниках.

Аналіз хімічного складу підтвердив, що субстанція СЕКГ є сумою флавоноїдів, органічних кислот, полісахаридів, сірковмісних глікозидів – глікобрасидін, неоглікобрасидін, пектинових речовин, похідних коричної кислоти, поліфенолів, кумаринів, каротиноїдів, сапонінів, баластових і мінеральних речовин.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Тонкошарова хроматографія.

Рухома фаза: *оцтова кислота льодяна Р – мурашина кислота Р – вода Р – етилацетат Р (11:11:27:100).*

Хроматограму висушують при температурі 100-105°C. Теплу пластинку обприскують розчином 10 г/л дифенілборної кислоти аміноетилового ефіру *P* у метанолі *P*. Переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

На хроматограмі виявляється зона хлорогенової кислоти, яка має блакитну флюоресценцію. Також можуть виявлятися інші флюоресціюючі зони.

ВИПРОБУВАННЯ

Втрата в масі при висушуванні. Не більше 5,0 %.

Важкі метали. Вміст важких металів не повинен перевищувати 0,01 %.

Мікробіологічна чистота. В 1 г екстракту допускається наявність не більше 1000 бактерій і 100 дріжджових та пліснявих грибів (у сумі).

Не допускається наявність бактерій *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*, бактерій роду *Salmonella*.

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Проводять за методикою ДФУ, монографія «Кропиви листя».

Вміст суми гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту в капусті білоголової листі екстракті сухому повинен бути не менше 4,0 %.

Методом ВЕРХ у сухому екстракті ідентифіковано такі флавоноїди – кверцетин та рутин; гідроксикоричні кислоти – хлорогенову та неохлорогенову кислоти.

Вміст ідентифікованих сполук склав: кверцетин – $0,13 \pm 0,01$ %; рутин – $0,27 \pm 0,01$ %; хлорогенова кислота – $4,41 \pm 0,01$ %; неохлорогенова кислота – $0,15 \pm 0,01$ %.

До складу СЕКГ також входить індол-3-карбінол, який сприяє знешкодженню отрут, зупиняє ріст пухлинних клітин, інфікованих вірусом папіломатозу людини; є природним антиоксидантом, що уповільнює процеси старіння. Має протиалергічні та імуностимулювальні властивості, знижує ризик виникнення естрогензалежних пухлин.

Субстанція містить метил-метіонін-сульфон, який має виражену цитопротективну дію на слизову шлунка і дванадцятипалої кишки, сприяє загоєнню виразкових і ерозивних уражень слизової шлунка і дванадцятипалої кишки.

Субстанція СЕКГ містить сульфорафан якому притаманні протиракові властивості (активує імунну систему для боротьби з раковими клітинами і гальмує розмноження ракових клітин). Він також має бактерицидні властивості, зокрема проти *Helicobacter pylori*, бактерії, що викликає ПВШ. Склад СЕКГ дозволяє припустити наявність у субстанції різних видів фармакологічної дії: протизапальної, репаративної, аналгетичної, антиоксидантної, мембраностабілізуючої, антибактеріальної, гастропротекторної та ін. [159, 162, 167, 263].

Виходячи з мети і завдань дисертації, експериментальні дослідження побудували таким чином: досліджували фармакодинаміку СЕКГ – протизапальну, аналгетичну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу, антимікробну активність. Наступним етапом стала лікувально-профілактична дія СЕКГ на експериментальних моделях гострих, підгострих і хронічних виразок шлунка різного генезу у щурів, вплив СЕКГ на секреторну та моторно-евакуаторну функцію шлунка і кишечника. Для оцінки безпеки одним із етапів стало вивчення деяких токсикологічних властивостей СЕКГ [106, 107]. Схема досліджень наведена на рис. 2.1.

Експериментальні дослідження фармакологічної активності й оцінку критеріїв нешкідливості СЕКГ виконано на трьох видах тварин: нелінійних статевозрілих білих щурах масою 180-230 г, нелінійних статевозрілих білих мишах масою 20-22 г і мурчаках масою 300-350 г. Всього в роботі використано 134 мишей, 474 щурів і 12 мурчаків.

I ЕТАП Вивчення фармакологічних властивостей СЕКГ

1. Дослідження протизапальної активності
2. Вивчення анагетичної активності
3. Дослідження антиоксидантних властивостей
4. Вивчення мембраностабілізуючої активності
5. Дослідження репаративної дії
6. Вивчення антимікробної активності

II ЕТАП Дослідження противиразкової ефективності СЕКГ

1. Дослідження ПВА на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунку у щурів
2. Вивчення ПВА на моделі підгострої аспіринової виразки шлунку у щурів
3. Дослідження ПВА на моделі хронічної оцтової виразки шлунку у щурів
4. Вплив СЕКГ на шлункову секрецію
5. Вплив СЕКГ на моторно-евакуаторну функцію шлунку і кишечника

III ЕТАП Дослідження нешкідливості СЕКГ

1. Дослідження гострої токсичності
2. Дослідження місцевоподразнювальної дії
3. Вивчення алергізуючої дії

Рис. 2.1 Схема дослідження фармакологічних (гастропротекторних) властивостей СЕКГ

Тварини були вивчені у віварії ННПФ НФаУ і перед початком експерименту проходили акліматизацію в умовах кімнати для проведення випробувань протягом 7 днів. Тварини утримувалися в стандартних умовах віварію: при температурі 20-22 °С, вологості не більше 60-70%, обсязі повітрообміну (витяжка-приплив) 8/10, світловому режимі день/ніч у

стандартних алюмінієвих клітках не більше 5 тварин у кожній (Directive 2010/63/EU of European Parliament and Council on the protection of animals used for scientific purposes) [102].

Робота з тваринами проводилася відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджується з положенням «Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986 р.), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» [102, 127]. Всі больові маніпуляції були проведені під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг внутрішньочеревно). Евтаназію проводили шляхом передозування ефірного наркозу або шляхом цервікальної дислокації. Комісією з питань біоетики НФаУ порушень морально-етичних норм при плануванні та проведенні науково-дослідної роботи не виявлено (протоколи № 1 від 21.01.2017 р., № 4 від 02.10.2020 р.).

Дослідження проводили порівняно з аналогами за фармакологічною дією та клінічним застосуванням – вітчизняним лікарським фітопрепаратом «Альтан» (Альтан, таблетки, 10 мг, номер 1260321, ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна) та гастропротекторним засобом з групи ІПП – омепразолом (Омепразол, капсули, 20 мг, номер 100321, АТ «Фармак», Україна).

Вибір Альтану обумовлений тим, що це комплексний препарат із речовин поліфенольної природи (елагова та галова кислоти, етилгалат, альнітаніни), які отримані із шишок вільхи клейкої - *Alnus glutinosa* (L.) Gaertn. та вільхи сірої - *Alnus incana* (L.) Moench, родини березових - *Betulaceae*, що чинять гастропротекторну та противиразкову дію. Наявність у складі препарату гідролізованих танінів (елагової та галової кислоти) забезпечує антимікробну дію препарату відносно *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enteridis*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter diversus*.

Протизапальна активність препарату реалізується за рахунок вмісту флавоноїдів, що мають антиоксидантні властивості, попереджуючи пероксидацію ліпідів та блокуючи утворення біореактивних форм кисню. Репаративну властивість препарату забезпечують флавоноїди (кверцетин, рутин, катехін, лейкоантенціан), які стимулюють синтез білка, покращують місцеве кровопостачання. Показаннями до застосування альтану є гастрити з будь-якими порушеннями секреторної функції, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, дуоденіти, коліти, ентероколіти.

Доза фітопрепарату підібрана, спираючись на інструкцію до медичного застосування препарату (середня терапевтична доза для людини масою тіла 80 кг складає 20 мг препарату на добу: $20 \text{ мг}/80 \text{ кг} = 0,25 \text{ мг/кг}$, відповідно, враховуючи коефіцієнт видової чутливості доза для щурів складає: $0,45 - 0,25 \text{ мг/кг}$, $1,89 - X \text{ мг/кг}$. $X=1 \text{ мг/кг}$ препарату на добу) [103]. Крім того, в експерименті альтан виявляє антиоксидантні, гепатопротекторні, антиексудативні, антибактеріальні, антиульцерогенні властивості в дозі 1 мг/кг [45].

Згідно з Маастрихтськими угодами запропоновані ефективні схеми лікування НР-асоційованих захворювань з використанням інгібіторів протонної помпи (ІПП). У жовтні 2016 р. було опубліковано новий Маастрихтський консенсус – п'ятий (Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report), в якому були підсумовані результати попередніх років роботи щодо *Helicobacter pylori* та відзначено схеми лікування асоційованих із цим збудником хвороб залежно від актуального стану резистентності до антибіотиків, а також рекомендовано для клінічного використання ІПП – омепразол, який нині є найбільш дослідженим препаратом цієї групи [225], що і обумовило вибір його як препарату порівняння.

Доза омепразолу підібрана, спираючись на інструкцію до медичного застосування препарату (рекомендована початкова доза, у рецидивуючих випадках для людини масою тіла 70 кг складає 40 мг препарату на добу:

40 мг/70 кг = 0,6 мг/кг, відповідно, враховуючи коефіцієнт видової чутливості доза для щурів складає: 0,45 – 0,6 мг/кг, 1,89 – X мг/кг. X = 2,5 мг/кг препарату на добу) [103]. Також для експериментальних досліджень рекомендована фармакологічна доза омепразолу становить 2,5 мг/кг [90].

Важливим патогенетичним механізмом хронічного гастриту та виразкової хвороби ШКТ є запалення, що призводить до порушення структури та функції органа [72, 166, 176]. У зв'язку з цим, доцільно було провести скринінгове дослідження для встановлення найбільш ефективної дози СЕКГ на моделях гострого ексудативного карагенінового та зимозанового запалення лапи щурів [32].

Відповідно до «Методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських засобів» [32] вивчення антиексудативної активності СЕКГ проводили на 72 нелінійних білих щурах масою 180-200 г на моделях гострого асептичного запалення – карагенінового та зимозанового набряків. Це дозволяє оцінити вплив потенційних антифлогістиків на основні чинники запалення – активність циклооксигенази та ліпооксигенази. Гостре асептичне запалення відтворювали субплантарним введенням 1% розчину карагеніну та 2% розчину зимозану в об'ємі 0,1 мл на тварину через 1 годину після введення досліджуваного екстракту, згідно з Методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України з доклінічного вивчення лікарських засобів [32]. Вимірювання величини набряку лап у щурів при гострому ексудативному запаленні проводили у динаміці при карагеніновому набряку – через 1, 2, 3, 24 години, при зимозановому – через 0,5, 1, 2 і 3 години після введення відповідного флогогенного агенту за допомогою механічного онкометра за А.С. Захаревським [32].

На етапі проведення скринінгових досліджень антиексудативної активності на моделі карагенінового та зимозанового запалення сухий екстракт вводили у дозах: 30, 40, 50 і 60 мг/кг, альтап в дозі 1 мг/кг.

Протизапальну активність оцінювали у відсотках за ступенем пригнічення набряку стопи у дослідних щурів у порівнянні з контрольними.

Антиексудативну активність (А) визначали за ступенем зменшення набряку у дослідних тварин порівняно з контрольними і виражали у %. Формула розрахунку антиексудативної активності:

$$A = \frac{V_k - V_d}{V_k} \times 100\%, \quad (2.1)$$

де А – антиексудативна активність;

($V_k - V_d$) – різниця об'ємів між ненабряклою та набряклою стопою в контролі та досліді [76].

В результаті скринінгових досліджень за протизапальною активністю на моделях зимозанового та карагенінового набряків у щурів встановлена умовно-терапевтична доза СЕКГ – 50 мг/кг маси тварини.

Лікувальні засоби для терапії запальних захворювань слизової ШКТ, поряд з іншими видами фармакологічної дії, мають зменшувати пошкоджувальний вплив патогенного чинника та підвищувати резистентність ШКТ. Це стало підґрунтям для досліджень протизапальної дії СЕКГ, а саме впливу на альтеративну фазу запалення на моделі асептичного запалення шкіри та підшкірної клітковини на 30 нелінійних білих щурах обох статей масою 200-220 г.

Некротичні шкірні виразки викликали підшкірним уведенням 9% розчину оцтової кислоти в об'ємі 0,5 мл на тварину одночасно із внутрішньочеревним уведенням 6% декстрану в дозі 300 мг/кг для підвищення сенсibiliзації організму тварини та посилення некротичної реакції. Контрольним тваринам вводили очищену воду в тому ж об'ємі (0,5 мл).

Лікування досліджуваним СЕКГ і препаратом порівняння починали на 8-й день, коли сформувалися шкірні виразки. СЕКГ в дозі 50 мг/кг та альтан в дозі 1 мг/кг вводили внутрішньошлунково один раз на добу. Показниками здатності досліджуваних препаратів пригнічувати альтерацію були:

- 1) площа виразок (S), мм²;
- 2) швидкість загоєння (V), відсоток (%) тварин з рубцями.

Площу ранової поверхні визначали за методом Л.Н. Попової. На рану накладали прозорий міліметровий папір, наносили контури та визначали площу рани в різні терміни спостереження: на 8, 11, 14, 16, 20, 24, 26 добу експерименту [6]. Швидкість загоєння ран обчислювали за формулою 2.2:

$$V = S_{\text{макс}} - S_{\text{досл}} / S_{\text{досл}}, \quad (2.2)$$

де $S_{\text{макс}}$. – максимальна площа рани, мм²;

$S_{\text{дос.}}$ – площа рани в день вимірювання; мм².

Антипроліферативну активність СЕКГ вивчали на моделі «ватної» гранульоми у щурів [32].

Хронічне гранульоматозне запалення (асептичне субхронічне) моделювали імплантацією під шкіру спини тварин стерильного ватного кульки («ватна гранульома») масою 40 мг. Експеримент проведено на 40 білих нелінійних щурах обох статей масою 200-220 г. У наркотизованих щурів в області спини вистригали шерсть. В асептичних умовах ножицями робився розріз шкіри і підшкірної клітковини довжиною близько 1 см, після чого пінцетом в підшкірній клітковині через розріз формувалася порожнина, куди містилася стерильна ватна кулька. На рану накладалися два шва. На 13 добу після початку дослідження імплантовану кульку з грануляційною тканиною, що утворилася навколо неї, витягували, зважували, потім висушували до постійної маси при 60-65°C. Про величину ексудативної фази запалення судили за різницею в масі (мг) кульки до і після висушування, про величину проліферативної фази – по різниці в масі (мг) висушеного кульки з його вихідної масою 15 мг [32].

Екстракт капусти вводили в дозах 40 і 50 мг/кг, препарат порівняння – індометацин (Індометацин-Здоров'я, таблетки, 25 мг, номер 0020419, ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна) в дозі 5 мг/кг внутрішньошлунково щодня протягом 12 діб, починаючи з дня імплантації тампона.

Надалі дослідження фармакологічної активності СЕКГ проводили в умовно-терапевтичній дозі – 50 мг/кг маси тварини, яка встановлена за

протизапальною активністю на моделях зимозанового та карагенінового набряків у щурів та антипроліферативною активністю на моделі «ватної» гранульоми у щурів [32].

Істотним компонентом спектра фармакологічної активності противиразкових засобів є наявність у препараті анальгезуючої активності. Тому, наступним етапом нашої роботи стало вивчення аналгетичної дії екстракту капусти городньої.

Оцінку знеболюючої дії екстракту проводили в експериментах на мишах на моделі «оцтовокислих корчів» [32].

В експериментах на мишах оцінювали специфічну больову реакцію - «корчі» (характерні рухи тварин, що включають скорочення черевних м'язів, що чергуються з їх розслабленням, витягуванням задніх кінцівок і прогином спини).

Дослід проведений на 32 нелінійних білих мишах масою 20-22 г. Корчі викликали 0,6% розчином оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси, який вводили внутрішньоочеревинно через 1 год після перорального введення екстракту. За тваринами спостерігали протягом 20 хв і підраховували кількість корчів. Аналгетичну активність оцінювали за здатністю зменшувати кількість корчів у дослідній групі тварин порівняно з контрольною і виражали у відсотках, розрахунок вели за формулою 2.3:

$$AA = \frac{C_k - C_d}{C_k} \times 100\%, \quad (2.3)$$

де AA – аналгетична активність у %;

C_к – середня кількість корчів у контрольній групі;

C_д – середня кількість корчів у дослідній групі.

Дослідним тваринам внутрішньошлунково вводили СЕКГу дозі 50 мг/кг і препарати порівняння - альтап у дозі 1 мг/кг і метамізол натрію (Анальгін-Дарниця, таблетки, 500 мг, серія 1ВА номер 10321, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) у дозі 50 мг/кг, контрольна група одержувала еквівалентну кількість води. Ступінь аналгетичної дії досліджуваного

екстракту оцінювали за його здатністю знижувати кількість «корчів» у щурів стосовно контрольної групи.

За даними літератури, важливим патогенетичним механізмом запального процесу в слизовій оболонці ШКТ є активація вільно-радикального окиснення ліпідів, що призводить до порушення структури та функції клітинних мембран і сприяє підтримці незатухаючого патологічного процесу. Тому наступним напрямком скринінгових досліджень було встановлення мембраностабілізуючих властивостей у експерименті *in vivo*. Для цього був обраний метод Jager F.C. [35, 36], який базується на визначенні ступеня спонтанного гемолізу. В основі методу лежить спектрофотометричне визначення при довжині хвилі 540 нм екстинції позаеритроцитарного гемоглобіну, що надходить в кров внаслідок гемолізу, викликаного пероксидним окисненням ліпідів киснем повітря. Досліди проведені на 18 білих нелінійних щурах вагою 180-200 г. Тварини були розподілені на 3 групи: перша – контрольна; друга – тварини, яким внутрішньошлунково вводили СЕКГ в дозі 50 мг/кг; третя – тварини, яким вводили внутрішньошлунково препарат порівняння альтан у дозі 1 мг/кг. Тварини експериментальних груп щодня протягом 3-х діб внутрішньошлунково отримували досліджувані засоби. Контрольні тварини отримували еквівалентну їх масі кількість води. Мембраностабілізуючу дію визначали на 4-ту добу експерименту та визначали ступінь гемолізу у дослідних та контрольній групах за формулою 2.4:

$$X = \frac{E1 + E2}{2 E3} \times 100\%, \quad (2.4)$$

де X – ступінь гемолізу, %;

E1, E2 – екстинції першої і другої проб з робочим розчином;

E3 – екстинція проби з дистильованою водою.

Антимікробну активність СЕКГ вивчали в Інституті мікробіології та імунології ім. І.І. Мечнікова в лабораторії біохімії мікроорганізмів та живильних середовищ під керівництвом к.б.н. Осолодченко Т.П. Антимікробна активність є одним із позитивних критеріїв ефективності

фармакотерапії ПВШ. Враховуючи дані літератури про антимікробні властивості БАР, що входять до складу СЕКГ (сульфорофан та ін.), одним із завдань роботи було вивчення антимікробної активності досліджуваного екстракту.

Антимікробну активність досліджували методом дифузії в агар "колодязями" на двох шарах щільного поживного середовища, розлитого в чашки Петрі. У нижньому шарі, висотою 10 мм, використовували «голодні» незасіяні середовища (агар-агар, вода, солі). На цю основу встановлювали 3-6 тонкостінних циліндри із нержавіючої сталі діаметром 8 мм і висотою 10 мм. Навколо циліндрів заливали верхній шар, що складався із ретельно змішаного поживного агаризованого середовища із внесеною добової культурою тест-мікроорганізму, об'ємом 14-16 мл. Для цього, згідно рекомендацій ВООЗ, використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Basillus subtilis* ATCC 6633, *Shigella dysenteriae* ATCC 231004, *Candida albicans* ATCC 885/ 653 [22]. Мікробне навантаження становило 10⁷ мікробних тіл на 1 мл середовища, що встановлювалось апаратним методом за стандартом McFarland. Для дослідження використовували агар МюллераХінтона. Після застигання циліндри стерильним пінцетом видалялись і в утворені лунки поміщали досліджуваний матеріал в об'ємі 0,3 мл. Чашки підсушувались 30-40 хвилин при кімнатній температурі і поміщались в термостат на 24 години. Оцінка антимікробної дії проводилась за ступенем затримки росту у зоні нанесення досліджуваного екстракту. Для цього використовувались наступні критерії: відсутність зон затримки росту мікроорганізмів навколо лунки, а також затримка до 10 мм, вказували на відсутність чутливості мікроорганізму до досліджуваного екстракту; зона затримки росту діаметром 10-15 мм вказувала на низьку чутливість культури до досліджуваного екстракту; зона затримки росту діаметром 15-25 мм розцінювалась як показник чутливості мікроорганізму до екстракту; зона

затримки росту більше 25 мм вказувала на високу чутливість мікроорганізму до досліджуваного екстракту [21].

Вивчення противиразкових засобів передбачає обов'язкове фармакотерапевтичне дослідження на моделях експериментальної виразкової хвороби у тварин. Проте різноманітність етіопатогенетичних факторів захворювання, а також належність його до антропології ускладнює розроблення однієї універсальної моделі, яка найбільш повно відображає риси патологічного процесу.

Відтворення експериментальної моделі виразки шлунка або ДПК, близької за етіологічними та, особливо, патогенетичними механізмами до ВХ людини, є однією з важких задач, тому що більшість дослідників вважає, що адекватної експериментальної моделі ВХ на даний момент не існує [144].

Тому фармакологічне вивчення противиразкових засобів необхідно проводити на декількох моделях патології з різним механізмом виникнення.

За тривалістю досліду моделі можна охарактеризувати як «гострі», «підгострі», «хронічні». Вибір моделей експериментальної виразки шлунка проводили на основі вивчення літератури, згідно з якою вдалося виділити три основні моделі: гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка, субхронічної аспіринової виразки шлунка, хронічної ацетатної виразки шлунка.

Дослідження противиразкової активності, а також впливу СЕКГ на місцевий неспецифічний протеїназ-інгібіторний потенціал, структурні компоненти СОШ, а також морфологічні дослідження проводили на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки [3, 6, 32]. Ця змішана модель обрана з урахуванням доступності хімічних агентів, її високої відтворюваності, короткого перебігу, відповідності механізму розвитку патології виразки шлунка у людини. Експеримент проведений на 110 нелінійних білих щурах масою 180-210 г, які знаходились в однакових умовах і на однаковому харчовому раціоні.

Тварин протягом 24 годин витримували на голоді з вільним доступом до води. Після закінчення зазначеного часу щурам внутрішньошлунково вводили преднізолон (Преднізолон-Дарниця, таблетки, 5 мг, серія НВ номер 41020, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) з розрахунку 20 мг/кг і етиловий спирт 80% у дозі 0,6 мл/100 г маси тіла тварини. Преднізолон попередньо розчиняли в алкоголі.

Евтаназію шляхом передозування ефірного наркозу проводили на 3 добу, брали змиви зі шлунку та кишок, біоптати СОШ зі стравохідного та фундального відділів та тонкої кишки.

СЕКГ вводили в лікувально-профілактичному режимі: щодня внутрішньошлунково один раз на добу в дозі 50 мг/кг протягом 3 днів до моделювання патології, у день введення спиртово-преднізолонової суміші та наступного дня наприкінці експерименту. У якості препаратів порівнянні були обрані – альтан у дозі 1,0 мг/кг 1 раз на добу та омепразол у дозі 2,5 мг/кг 1 раз на добу. Також було досліджено лікувальний вплив при гострому виразковому ураженні шлунка сумісного введення СЕКГ у дозі 50 мг/кг та омепразолу у дозі 2,5 мг/кг.

Оцінку інтенсивності виразкового ураження і противиразкової активності емульсії проводили за макроскопічними показниками інтенсивності утворення виразкових дефектів у СОШ: відсоток тварин з виразками у групі (T_B), середня площа виразок у групі ($S_{B_{\text{сеп}}}$), мм², виразковий індекс (BI), противиразкова активність ($ПА$, %).

Виразковий індекс та противиразкову активність розраховували за формулами 2.5; 2.6:

$$BI = (S_{B_{\text{сеп}}} \times T_B) / 100, \quad (2.5)$$

$$ПА, \% = 100\% - ((BI_{\text{лік}} \times 100\%) / BI_k) \quad (2.6)$$

де $BI_{\text{лік}}$ – BI у групі тварин з контрольною патологією, яких лікували;

BI_k – BI у групі тварин з контрольною патологією (неліковані).

Також оцінювали також зовнішній вигляд і загальний стан тварин (спостерігали за поведінкою, рефлексами, зокрема «харчовим», станом

шерсті, тощо) та додаткові показники стану ШКТ (наявність здуття шлунку та кишечника) та СОШ, а саме: наявність гіперемії, геморагій, набряку, порушень складчастості останньої. Наведені показники оцінювали за їх вираженістю у балах: 0 балів – ознака відсутня, 1, 2, 3 – ознака виражена слабо, помірно, сильно, відповідно [32].

Проводили біохімічне дослідження сироватки крові тварин, визначаючи рівень ТБК-активних продуктів (ТБК-АП), відновленого глутатіону (ВГ); вміст загального білка, активність аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ); стан місцевого неспецифічного протеїназ-інгібіторного потенціалу [33].

Рівень *ТБК-АП* визначали за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою спектрофотометрично за методом І. Д. Стальної, Т. Г. Гаришвілі [113]. Кількість *ВГ* визначали за реакцією з реактивом Елмана [9]. Активність ферментів АлАТ і АсАТ, які є головними маркерами цитолізу у сироватці крові, у всіх наших дослідках визначали за методом Райтмана-Френкеля [9]. Набор реактивів для визначення активності АлАТ у сироватці крові «НР001.06», АсАТ – «НР004.06» (виробництва ТОВ НВП «Філісіт-діагностика», Україна). Визначення вмісту загального білка в усіх дослідках проводили за методом Лоурі в модифікації Міллера або біуретовим методом [9]. Набор реактивів для визначення загального білка у сироватці крові «НР010.01» (виробництва ТОВ НВП «Філісіт-діагностика», Україна). Дані показники визначалися за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатору MapLab plus (BSI, Італія).

Визначення трипсиноподібної активності (ТПА) проводили за ВАЕЕ-естеразною активністю [56]. Метод заснований на спектрофотометричному вимірі швидкості відщеплювання бензоіл-аргініну від етилового ефіру Na-бензоіл-L-аргініну (ВАЕЕ). Використані реактиви: 0,05М тріс-НСl буфер (рН 8,0); 1,5 мМ розчин ВАЕЕ•НСl (6,2 мг ВАЕЕ•НСl розчиняють у 12 мл буферу, рН 8,0). Розчин готують в день виміру активності ферменту. В термостатованій кюветі спектрофотометру (25°C) змішують 0,03-1 мл

біологічного матеріалу (0,3 мл нерозведеної сироватки крові) і 0,05 М тріс-НCl буферу рН 8,0 до кінцевого об'єму проби 2 мл. Пробу витримують протягом 5 хв., після чого до неї додають 1 мл 1,5 мМ ВАЕЕ у тому ж буфері. Приріст оптичної щільності вимірюють при 253 нм проти проби на реактиви (2 мл 0,05 М розчину ВАЕЕ•НCl) безпосередньо після внесення субстрату та через 30 хв. У змивах і супернатантах гомогенатів визначають питому ВАЕЕ-естеразну активність по відношенню до концентрації загального білка в пробі С (мл/мг) за формулою 2.7:

$$\text{ТПА} = \frac{\Delta E \times V_k}{K \times V_0 \times t \times C} \times 10^3 = \frac{0,091 \times \Delta E}{V_0 \times C} \times 10^3 \text{ нМ/мг} \cdot \text{хв}, \quad (2.7)$$

де ΔE – приріст оптичної щільності при 253 нм за 30 хв. в 1 мл крові;

V_k – об'єм проби (3 мл);

V_0 – кількість сироватки, взятої для аналізу (0,03 мл);

K – приріст оптичної щільності при 253 нм, який відповідає утворенню 1 мкм бензоіл-аргініну в 1 мл пробірки (отриманий дослідним шляхом, складає 1,1);

t – час протікання реакції (30 хв.);

C – концентрація білка (мг/мл).

Визначення еластазоподібної активності (ЕПА) проводили за гідролізом синтетичного субстрату N-t-BOC-1-анілін-р-нітрофілінового ефіру (BANPE) [56]. Використані реактиви: 0,05 М Na-фосфатний буфер (рН 6,5); 0,1 М BANPE в ацетонітрилі (4,03 мг BANPE розчиняють в 1,3 мл ацетонітрилу). Розчин готують в день виміру. В термостатованій кюветі спектрофотометру (25°C) змішують 0,01 сироватки або 0,1-1 мл іншого біологічного матеріалу з 0,05 М Na-фосфатним буфером (рН 6,5) і 0,1 мл 0,01 М BANPE. У змивах і супернатантах гомогенатів визначають питому BANPE-естеразну активність по відношенню до концентрації загального білка в пробі С (мг/кг), що обчислюють за формулою 2.8:

$$\text{ЕПА} = \frac{\Delta E \times K}{V_0 \times t \times C} = \frac{\Delta E \times 546}{V_0 \times t \times C} \text{ нМ/мл} \cdot \text{хв}, \quad (2.8)$$

де ΔE – приріст оптичної щільності при 347,5 нм за 10 хв. в 1 мл крові;

V_0 – кількість сироватки, взятої для аналізу (0,01 мл);

K – коефіцієнт перерахунку ΔE 347,5 у нМ гідролізованого BANPE, який отриманий на підставі значення коефіцієнту молярного погашення p -нітрофенолу при 347,5 нм;

t – час протікання реакції (10 хв.);

C – концентрація білка в пробі (мг/мл).

Визначення рівня *кислотостабільних інгібіторів (KCI)* проводили за ступенем гальмування ферментативного гідролізу BAEE [56]. Використані реактиви: 0,05 М тріс-НСІ буфер, рН 8,0; 0,5 мм розчин BAEE-НСІ в 12 мл буферу, розчин готують у день визначення, щоб уникнути спонтанного гідролізу BAEE; 0,1% розчин трипсину в 0,001 н. НСІ, що містить 10 мМ CaCl_2 і 5 мг трипсину; 0,05 М ацетатний буфер (рН 4,1); 0,05 М NaOH. Для обробки супернатантів гомогенатів використовували 50% ТХО, 3 М NaOH.

Для визначення KCI в змивах 1 мл змиву змішували у центрифужних пробірках з 1 мл 0,05 М ацетатного буферу рН 4,1. Поміщали їх на 30 хв. у сухоповітряний термостат при температурі 60°C (водяна баня 20 хв. 60°C). Після експозиції проби центрифугували при 5000 об/хв. упродовж 15 хв., нейтралізували внесенням 0,3 мл 0,05 М NaOH.

Для визначення KCI в супернатантах гомогенату готували 5%-ий ТХО екстракт: 4 мл супернатанту змішували з 0,45 мл 50% ТХО в центрифужних пробірках, розміщали в холодильнику на 10 хв при температурі 5 °С. Після експозиції проби центрифугували при 5000 об/хв. упродовж 15 хв., нейтралізували внесенням 3 М NaOH. Розрахунок рівня KCI для змивів і супернатантів гомогенатів проводили за формулою 2.9:

$$KCI = \frac{(V_k - V_0) \times 2,73}{V \times C} \text{ IO/мг,} \quad (2.9)$$

де V – об'єм біологічного матеріалу;

2,73 – розрахунковий коефіцієнт для обчислення кількості BAEE, гідролізованого в пробі за даних умов (ммоль), отриманий по різниці оптичної щільності 1 мм розчину бензоіл-аргініну та BAEE (1,1) та об'єму

проби (3мл); $3/1,1=2,73$;

C – концентрація білка в пробі (мг/мл);

ІО – інгібіторна одиниця.

Для вивчення фосфоліпідного складу мембран відокремлювали ліпідну фракцію за методом Фолча [36, 193]. Принцип методу полягає в тому, що фосфоліпіди є більш полярними сполуками, ніж нейтральні ліпіди. Вони погано розчиняються у слабо полярних розчинниках, таких, як ефір, гексан, хлороформ, і відокремлюються від нейтральних ліпідів при розчині у суміші хлороформу з метанолом (2:1). Використані реактиви: активована кремнієва кислота; суміш розчинників хлороформ-гексан-діетиловий ефір (2:1:1); суміш хлороформ-метанол (2:1); 1-а система розчинників: діетиловий ефір-бензол-етанол-оцтова кислота (40:50:20:0,2); 2-а система розчинників: діетиловий ефір-гексан (6:94). Для відокремлення фосфоліпідів від нейтральних ліпідів використовували кремнієву кислоту. В центрифужну пробірку поміщали 1 г активованої кремнієвої кислоти і додавали 50 мг ліпідів, розчинених в 4 мл суміші хлороформ-гексан-діетиловий ефір (2:1:1), 15 хв перемішували і 10 хв центрифугували при 3000 об/хв. Шар, що містить кремнієву кислоту, потім промивали 5 мл суміші хлороформ-гексан-ефір (2:1:1), при цьому розчинником вимиваються нейтральні ліпіди. Фосфоліпіди, адсорбовані в кремнієвій кислоті, видаляли 3-разовою промивкою 20 мл суміші хлороформ-метанол (2:1).

Для розділення фосфоліпідів на окремі фракції використовували метод тонкошарової хроматографії на силікагелі з використанням системи розчинників хлороформ/метанол/льодяна оцтова кислота/вода (60:50:1:4).

Кількісне визначення холестерину проводили ферментативним методом [9] на напіваавтоматичному біохімічному аналізаторі MarLab plus (BSI, Італія). Колориметричне визначення вільних жирних кислот полягає в отриманні відповідних солей міді та наступної їх реакції з диетилдитіокарбаматом.

Білковий спектр стромы досліджували за допомогою гель-хроматографії [30]. Розділення білків стромы проводили за допомогою сефадексу G-200.

Хроматографічна колонка розміром 2,5×50 см була заповнена сефадексом, який набухав в 1% розчині додецилсульфату натрію (DDC-Na). Порожній об'єм колонки, який був визначений за допомогою голубого декстрану, дорівнював 57,6 мл. Струму клітин, яку розчиняли в присутності DDC-Na (об'єм проби 4,5 мл, концентрація білка 25 мг/мл), наносили на колонку, установлювали швидкість елюції 20 мл/г (елюент 1% розчин DDC-Na) і збирали фракції по 2,5 мл спеціальними мікропипетками.

Молекулярну масу білків в колонковому елюенті розраховували за формулою Г. Детермана 2.10.

$$M=6,698-0,987 (V_e/V_o), \quad (2.10)$$

де M – молекулярна маса,

V_e – об'єм виходу,

V_o – холостий об'єм.

Фракції звільняли від детергенту діалізом з 50% етанолу та дистильованої води, концентрували за допомогою сухого сефадексу.

Гістологічному дослідженню піддавали слизову оболонку фундального, препілоричного та пілоричного відділів шлунка. Зразки СОШ взяті у дослідних та контрольних щурів з однакових за топографією областей шлунка, фіксували у 10% розчині формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, заливали у парафін. Для оглядової мікроскопії мікротомні зрізи фарбували гематоксиліном та еозином. Для оцінки стану захисного слизового бар'єру проводили ШІК-реакцію за Мак-Манусом (виявлення нейтральних мукополісахаридів для визначення потужності мукоїдного секрету слизоутворюючими елементами шлунка) [75, 93].

Потужність мукоїдної секреції слизоутворюючими клітинами покривно-ямкового епітелію поза зон деструкцій оцінювали за виразністю ШІК-реакції: 0 балів – відсутність фарбування; 1 бал – слабе фарбування; 2 бали – помірне фарбування; 3 бали – виразне фарбування.

Мікроскопічне вивчення мікропрепаратів проводили під мікроскопом Granum, мікрофотографування мікроскопічних зображень здійснювали

цифровою відеокамерою Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View.

Для зручності порівняння отриманих результатів проводили напівкількісну оцінку стану слизової оболонки (СО) за такими показниками [97]:

1. *наявність деструктивних змін у межах всього мікропрепарату*: 0 балів – пошкодження відсутні; 0,5 бали – поверхневі ерозії з пошкодженням тільки покривного епітелію; 1 бал – поверхневі ерозії з пошкодженням покривно-ямкового епітелію; 2 бали – поодинокі виразки, з глибиною ураження залозистих трубок не більше $\frac{1}{3}$ їх довжини; 3 бали – виразки з глибиною ураження залозистих трубок до $\frac{2}{3}$ їх довжини; 4 бали – виразки з тотальним ураженням залозистих трубок.

2. *гемокапілярні розлади*: 0 балів – відсутність розладів; 1 бал – помірна вогнищева повнокровність капілярів поверхневих зон СО; 2 бали – виразна вогнищева повнокровність капілярів поверхневих зон СО; 3 бали – дифузна повнокровність капілярів поверхневих зон СО, стаз еритроцитів; 4 бали – виразне розширення та повнокровність кровоносних судин різного калібру, крововиливи.

3. *набряк стромы СО*: 0 балів – відсутність ознаки; 1 бал – слабкий вогнищевий характер; 2 бали – помірний вогнищевий характер; 3 бали – виразний вогнищевий або дифузний характер;

4. *потужність мукоїдної секреції слизоутворюючими клітинами покривно-ямкового епітелію поза зон деструкцій за виразністю ШПК-реакції*: 0 балів – відсутність фарбування; 1 бал – слабке фарбування; 2 бали – помірне фарбування; 3 бали – виразне фарбування.

Наступним етапом стало дослідження противиразкової активності СЕКГ на моделі субхронічної аспіринової виразки шлунка.

Експериментальне ураження СОШ моделювали шляхом 5-кратного введення ацетилсаліцилової кислоти (АСК) (Ацетилсаліцилова кислота-Дарниця, таблетки, 500 мг, серія ВМ номер 480820, ПрАТ «Фармацевтична

фірма «Дарниця», Україна) протягом 3-х діб внутрішньошлунково в дозі 150 мг/кг.

Дослід проводили на 48 білих нелінійних щурах масою 180-200 г. Лабораторних тварин розподілили на 6 груп щурів по 8 тварин в кожній: 1-ша – інтактний контроль; 2-га – контрольна патологія; 3-тя – щури, яким вводили СЕКГ внутрішньошлунково у дозі 50 мг/кг; 4-та – щури, яким внутрішньошлунково вводили альтан у дозі 1,0 мг/кг; 5-та – щури, яким внутрішньошлунково вводили омепразол у дозі 2,5 мг/кг; 6-та – щури, яким сумісно вводили СЕКГ у дозі 50 мг/кг та омепразол у дозі 2,5 мг/кг. СЕКГ та препарати порівняння вводили одночасно з АСК 1 раз на день протягом 5 діб, починаючи з дня введення ульцерогенного агента.

На 5-ту добу тварин усіх груп виводили з експерименту шляхом декапітації під легким інгаляційним наркозом, вилучали шлунок, розрізали його повздовж малої кривизни, промивали фізіологічним розчином і проводили макро- та мікроскопічне дослідження.

Ступінь пошкодження СОШ оцінювали в балах: 0 балів – відсутність видимих пошкоджень СОШ; 1 бал – наявність набряку, гіперемії, крововиливу, від 1 до 3 невеликих виразок; 2 бали – кілька невеликих виразок (понад 3) або 1 виразка значних розмірів; 3 бали – виразка значних розмірів (діаметр до 4 мм) і декілька невеликих виразок; 4 бали – декілька великих виразок; 5 балів – проривна виразка.

У кожній групі розраховували виразковий індекс та противиразкову активність, а також гістологічне дослідження слизової оболонки фундального, препілоричного та пілоричного відділів шлунка.

Хронічну виразку шлунка відтворювали за Takagi et al. [46] у модифікації А.А. Нікуліна і С.І. Буданцевої [38]. Хронічне ураження СОШ відтворювали на 48 нелінійних білих щурах масою 200-220 г під інгаляційним наркозом після 24-годинного голодування без обмеження питного режиму. Тваринам проводили лапаротомію і вводили 0,05 мл 30% розчину оцтової кислоти в підсерозний шар стінки шлунка [78]. Дана модель

обрана з урахуванням її високої відтворюваності та відповідності виразці шлунка у людини. У виразковий процес втягуються всі шари шлункової стінки, відзначається ексудація і лейкоцитарна інфільтрація слизового, підслизового і м'язового шарів шлунка навколо виразки [78].

Піддослідні тварини були розподілені на 6 груп по 8 тварин у кожній: 1 група – інтактний контроль (тварини, які отримували розчинник – воду очищену); 2 група – контрольна патологія – тварини з модельованим виразковим пошкодженням; 3-6 – тварини, яким на тлі модельної патології вводили СЕКГ у дозі 50 мг/кг; омепразол у дозі 2,5 мг/кг; СЕКГ у дозі 50 мг/кг сумісно з омепразолом у дозі 2,5 мг/кг; альтан у дозі 1 мг/кг. Препарати вводили внутрішньошлунково протягом 10 діб, починаючи з другого дня досліду. При виборі тривалості курсу лікування виходили з даних про те, що ефективність противиразкової дії в клініці оцінюється через 10-12 днів лікування. Лікування вважається ефективним, якщо розміри виразкового дефекту за цей термін зменшуються в 2 рази.

Через 10 діб тварин декапітували і вивчали стан слизової оболонки шлунка. При макроскопічному вивченні враховували ті ж самі показники (розраховуючи їх за тими ж формулами), що й на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка

Для з'ясування можливого механізму дії СЕКГ вивчали його вплив на синтетичні процеси за вмістом РНК і ДНК в гомогенатах СОШ спектрофотометричним методом за допомогою реакції з хлорною кислотою [119].

Концентрацію ДНК і РНК розраховували за формулами 2.11, 2.12:

$$C_{\text{ДНК}} = ((E_{270} - E_{290}) : 0,19) \cdot 10,1, \quad (2.11)$$

$$C_{\text{РНК}} = ((E_{270} - E_{290}) : 0,19) \cdot 10,5, \quad (2.12)$$

де E_{270} , E_{290} – оптична щільність проб, яку визначили на спектрофотометрі СФ-46 в ультрафіолетовому світлі при 270 і 290 нм в кюветах товщиною 10 мм.

Відомо, що нормальний ритм евакуації шлункового вмісту у ДПК є, в

свою чергу, одним із визначальних факторів регуляції секреції ферментів, хлористоводневої кислоти, гастродуоденальних гормонів. В умовах патології (ВХ, гастрит та ін.) виникає порушення нормальної регуляції секреторної та моторної функції шлунка. Ці порушення можуть стати одним з патогенетичних механізмів ВХ, зумовлюючи цілу низку тяжких симптомів.

Вивчення впливу потенційних противиражкових засобів на секреторну функцію шлунка та моторну функцію ШКТ є обов'язковими і проводиться для з'ясування можливого механізму дії, уточнення показань до застосування або виявлення можливих побічних ефектів [144].

Тому доцільним було дослідити вплив СЕКГ на ці функціональні показники.

Вивчення впливу на секреторну функцію шлунка. Вплив на секрецію шлункового соку проводили за методом Н. І. Андреевої та С. А. Шарової [144]. Щурів утримували 48 годин на голодній дієті без обмеження пиття води. Тварини були розподілені на дві групи по 6 щурів: 1-ша група – інтактний контроль, 2-га – тварини, які отримували СЕКГ в дозі 50 мг/кг внутрішньошлунково одноразово.

Через 1 годину після цього дослідним і контрольним тваринам вводили внутрішньоочеревинно 1% розчин барбамілу з розрахунку 1 мл на 100 г маси тварини. Потім розтинали черевну порожнечу, накладали лігатуру на пілоричний сфінктер шлунка. Через 4 години (для отримання достатнього об'єму шлункового соку для титрування) проводили накладання лігатури на кардіальний сфінктер шлунка та виводили тварин з експерименту в умовах евтаназії, забирали шлунковий вміст у градуйовані пробірки та перераховували його на 100 г ваги тварини для визначення показника секреції шлункового соку. Загальну та вільну кислотності визначали шляхом титрування шлункового соку 0,1н розчином гідроксиду натрію в присутності індикаторів: фенолфталеїну та диметиламіноазобензолу, які додавали до шлункового соку по 1 краплі до початку титрування. Загальну та вільну кислотності виражали числом мл 0,1н розчину гідроксиду натрію,

необхідного для нейтралізації 100 мл шлункового соку. Першою точкою титрування була зміна жовто-зеленуватого кольору шлункового соку на синій, а другою точкою – на яскраво-фіолетовий. Вільна кислотність виражається різницею між початковим об'ємом та об'ємом у першій точці титрування, загальна – різницею між початковим об'ємом і об'ємом у другій точці титрування. Зв'язану кислотність визначали за різницею між показниками загальної та вільної кислотностей.

Вивчення впливу на моторно-евакуаторну функцію кишечника. Вивчення впливу СЕКГ на моторно-евакуаторну функцію ШКТ проводили за методом Koopman G. P., Kennis H. M. [144]. Нелінійні білі миші, які протягом 24 годин витримувались на голодній дієті без обмеження пиття води, було розподілено на 3 групи по 6 особин: 1-ша – інтактний контроль, 2-га – тварини, які отримували СЕКН у дозі 50 мг/кг внутрішньошлунково одноразово, 3-тя – препарат порівняння - альтан у дозі 1 мг/кг.

Через 30 хвилин усім тваринам внутрішньошлунково вводили по 0,5 мл контрастної маси (10 % суспензія активованого вугілля в 1% крохмальному клейстері) [32]. Через 40 хвилин тварин виводили з експерименту в умовах евтаназії. Потім у дослідних та контрольних тварин вимірювали (в см) абсолютну довжину кишечника (Дкз) та шляху (в см), пройденого контрастною масою по ньому (Дпкр). Інтегральним показником, що характеризує перистальтику ШКТ, був відсоток довжини кишечника, пройденої контрастною масою, по відношенню до абсолютної останнього (Дпкр'), який розраховували за формулою 2.13:

$$\text{Дпкр}', \% = (\text{Дпкр} \times 100 \%) / \text{Дкз}, \quad (2.13)$$

де Дкз – абсолютна довжина кишечника;

Дпкр - абсолютна довжина кишечника, пройдена контрастною масою.

Поряд з високою фармакологічною активністю найважливішою характеристикою нових сполук, які пропонуються як перспективні для створення лікарських засобів, є їх нешкідливість і безпечність, що зумовило наступний етап фармакологічного дослідження СЕКГ.

Однією з токсикологічних характеристик фармакологічних речовин є показник середньосмертельної дози (ЛД₅₀). Досліди поставлені на 84 білих нелінійних статевозрілих мишах однієї статі масою 20-22г і 84 білих нелінійних статевозрілих щурах однієї статі масою 180-230 г при однократному внутрішньошлунковому та внутрішньоочеревинному введенні з використанням 7 різних доз [32]. Кожну дозу вводили 6 тваринам. Для орієнтовного визначення смертельних доз досліджуваний екстракт вводили внутрішньошлунково в дозах 1000, 3000, 5000, 6000, 8000, 10000, 15000 мг/кг, внутрішньоочеревинно в дозах 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000 мг/кг. При цьому визначали верхні параметри токсичності (максимально дозу, що переноситься, ЛД₅₀, ЛД₁₀₀) за вираженістю інтегральної реакції у вигляді загибелі тварин у відповідь на введення зростаючих доз препарату. На основі отриманого ряду доз обчислювали середньолетальну дозу ЛД₅₀ за методом Кербера, яку виражали у г/кг маси тварини [107].

Великі дози, що перевищують максимальний об'єм рідини для внутрішньошлункового введення мишам (0,5 мл) і щурам (5 мл), вводили порційно з інтервалом в 1 год.

При спостереженні за дослідними тваринами звертали увагу на клінічну картину гострого отруєння, орієнтуючись при цьому на дані таблиці «Клінічні прояви і їх інтерпретація при вивченні гострої токсичності» методичних вказівок ДФЦ [32]. Крім того контролювали терміни загибелі тварин і їх число. За тваринами, що вижили, спостерігали протягом 14 днів (загальний вигляд, поведінка, стан видимих слизових і шерсті, харчова і питна активність), реєструючи на 3, 7 і 14 добу їх масу. Про ступінь токсичності судили за величиною ЛД₅₀ у відповідності до класифікації К.К.Сидорова [107]. Результати вивчення гострої токсичності СЕКГ використовували і для висновків щодо видової чутливості тварин на основі розрахунку коефіцієнта видової чутливості, що дозволяє робити висновок про можливість екстраполяції отриманих даних на людину.

Місцевоподразнювальну дію СЕКГ вивчали шляхом одноразового нанесення 1 краплі 0,5, 1, 5 % водного розчину препарату в кон'юнктивальний мішок правого ока мурчаків-альбіносів масою 300-350 г. Ліве око було контролем. Реакцію слизової оболонки ока реєстрували у динаміці через 15 хвилин, 1 годину і через добу після введення препарату. Враховували ступінь гіперемії, набряку, кількість виділень. Оцінку пошкоджувальної дії проводили за бальною шкалою: 0 – відсутність реакції слизової оболонки ока; 1 – легке почервоніння слізної протоки; 2 – почервоніння слізної протоки і склери у напрямку рогівки; 3 – почервоніння всієї кон'юнктиви і склери.

Оцінку алергізувальних властивостей СЕКГ проводили відповідно до Методичних рекомендацій «Доклінічні дослідження лікарських засобів» [32] в тестах: *in vivo* - активна шкірна анафілаксія й кон'юнктивальна проба; *in vitro* - непряма дегрануляція опасистих клітин.

Для відтворення активної шкірної анафілаксії 6 мурчаків-альбіносів масою 300-350 г сенсibilізували водною суспензією СЕКГ в дозі 50 мг/кг внутрішньошлунково протягом 21 дня. Контрольні тварини (n=6) одержували внутрішньошлунково розчинник. На 21-у добу після сенсibilізації дослідним і контрольним тваринам на депільовані ділянки шкіри в області правого боку внутрішньошкірно вводили розв'язувальну дозу - 40 мкл суспензії СЕКГ. Для контролю розчинника на ділянці лівого боку кожної тварини внутрішньошкірно вводили 40 мкл фізіологічного розчину. Після цього внутрішньовенно (у стегову вену) вводили 0,5 мл 1% розчину синього Еванса. Через 30 хвилин тварин виводили з експерименту хлороформом, відсепаровували шкіру, за допомогою лінійки визначали діаметр синіх плям у місці введення препарату та розраховували їх площу.

Тест дегрануляції опасистих клітин щурів дозволяє виявити здатність досліджуваного препарату викликати в організмі накопичення гомоцитотропних антитіл. Дослід проведений на 12 нелінійних білих щурах масою 200-230 г. СЕКГ вводили щурам парентерально у вигляді суспензії у

фізіологічному розчині в дозі 50 мг/кг за такою схемою: перша ін'єкція - підшкірно, дві наступні - внутрішньом'язово в ділянку стегна - через добу. Така схема сенсibilізації дозволяє виявити потенційну можливість препарату чинити алергізуючу дію. Контрольна група одержувала розчинник з тією ж періодичністю.

На 21-у добу у тварин забирали кров шляхом надрізання ясна між різцями за В.Н. Зільфяну і В.А. Кумкумджяну та отримували сироватку крові для постановки тесту. Для отримання опасистих клітин інтактних щурів декапітували, далі вводили внутрішньоочеревинно 5-8 мл підігрітого до 37°C фізіологічного розчину. Після легкого масажу черевної стінки протягом 15 хв, робили розріз ножицями до середньої лінії довжиною 1,5-2 см і збирали перитоніальний ексудат в пробірку, що змочена гепарином.

У попередніх експериментах підбирали концентрацію СЕКГ, яка викликає не більш 5% неспецифічної дегрануляції опасистих клітин. Препарати готували на предметному склі, пофарбованому 0,3% спиртовим розчином нейтрального червоного. До 0,03 мл завису опасистих клітин, отриманих з перитонеального ексудату інтактних щурів, додавали 0,03 мл сироватки дослідної (сенсibilізованої) чи контрольної (інтактної) тварини і 0,03 мл суспензії досліджуваного препарату. При постановці реакції враховували такі контролі:

1. контроль сироватки: 0,03 мл завису опасистих клітин, 0,03 мл досліджуваної сироватки і 0,03 мл фізіологічного розчину;
2. контроль досліджуваного засобу: 0,03 мл завису опасистих клітин, 0,03 мл фізіологічного розчину і 0,03 мл СЕКГ.

Потім препарати інкубували 15 хвилин при 37°C и мікроскопіювали. Оцінку результатів проводили диференційним способом, підраховуючи показник дегрануляції опасистих клітин (ПДОК) за формулою 2.14:

$$\text{ПДОК} = 1a + 2б + 3с + 3д / 100, \quad (2.14)$$

де а, б, с, д – кількість (середня з трьох повторень) дегранульованих клітин відповідно ступеню дегрануляції (слабко виражений, помірний, різкий

і ступінь повністю дегранульованих клітин). У кожній камері підраховували 100 клітин. Реакцію вважали позитивною, якщо ПДОК перевищував 0,2.

Кон'юнктивальний тест [32] виконано на 12 мурчаках масою 300-350 г, яких сенсibiliзували СЕКГ у дозі 50 мг/кг протягом 21 дня внутрішньошлунково. Далі під верхню повіку правого ока закапували одну краплю розв'язувальної дози СЕКГ (розведення сенсibiliзувального розчину водою очищеною 1:10). Ліве око слугувало контролем на розчинник - воду очищену.

Реакцію оцінювали через 15 хвилин після закапування (реакція негайного типу) та через 24, 48 годин (реакція сповільненого типу) і виражали у балах:

- 1 - легке почервоніння слізної протоки;
- 2 - почервоніння слізної протоки та склери в напрямку до рогівки;
- 3 - почервоніння усієї кон'юнктиви та склери.

Результати експериментів піддавали обробці методами математичної параметричної та непараметричної статистики [62, 101]. Основними принципами при виборі моделей в методах дослідження, представлених у роботі, є їх відповідність поставленим завданням, відтворюваність, достатня інформативність та допустима вартість.

Для отримання статистичних висновків застосовували дисперсійний аналіз (критерій Крускала-Уоліса), при порівнянні виборок – U-критерієм Манна-Уїтні при рівні імовірності $p \leq 0,05$ [62, 105]. Кількісні показники у таблицях наведені як середнє арифметичне та його стандартна помилка або медіана та нижній і верхній квартилі. Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм «STATISTICA for WINDOWS 6.0». Результати у таблицях наведено у $Me (LQ;UQ)$.

РОЗДІЛ 3

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБРУНТУВАННЯ ПРОТИВИРАЗКОВИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУХОГО ЕКСТРАКТУ КАПУСТИ ГОРОДНЬОЇ (СЕКГ)

3.1 Дослідження протизапальної активності СЕКГ

3.1.1 Дослідження антиексудативної активності на моделі карагенінового набряку

Аналіз наведених вище літературних даних і попереднє дослідження фармакологічної активності дозволили припустити у СЕКГ низку фармакологічних ефектів, насамперед протизапальних.

Вивчення антиексудативної активності СЕКГ проводили в умовах *in vivo* на безпородних щурах масою 180-200 г. Набряк викликали субплантарним введенням 1% розчину карагеніну.

На етапі проведення скринінгових досліджень антиексудативної активності сухий екстракт вводили у дозах: 30, 40, 50 і 60 мг/кг.

Як препарат порівняння був обраний протизапальний препарат рослинного походження Альтан в ефективній дозі 1 мг/кг. Протизапальну активність оцінювали у відсотках за ступенем пригнічення набряку стопи у дослідних щурів у порівнянні з контрольними.

Різнманітні протизапальні засоби можуть впливати на окремі патофізіологічні та біохімічні механізми запалення або на кілька одночасно. Модель карагенінового набряку характеризує ексудативну фазу запалення, у патогенезі якої провідна роль належить медіатора запалення: у перші 30-90 хв у патогенезі запалення беруть участь гістамін та серотонін; в інтервалі між 1,5-2,5 годинами – кініни, а між 2,5-5,5 годинами – простагландини [32].

Встановлено, що субплантарне введення карагеніну викликає гостру запальну реакцію, що протікає в 3 етапи: фаза 1 - наростання набряку (перші

2 години після введення флогогену); фаза 2 - максимум розвитку набряку (3-4 години після ін'єкції); фаза 3 – регресія набряку (12-24 години після ін'єкції).

Це показано за результатами поступового збільшення експериментального асептичного набряку: на 1 год дослідження відмічено збільшення у 2 рази об'єму лапки в контрольній групі, у якій не проводилося жодного лікування; на 2 год таке збільшення відмічається 2,5 рази; пік набряку спостерігався на 4 год (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Антиексудативна активність сухого екстракту капусти городньої на моделі карагенінового набряку, ($X \pm S_x$, n = 6)

Умови досліджу	Розмір лапи (в ум.од.)/ антиексудативна активність (%)					
	на початку	1 год.	2 год.	3 год.	4 год.	24 год.
Контроль	9,1±0,5	18,6±1,5	22,7±1,6	24,3±1,3	28,4±1,2	12,6±0,3
СЕКГ, 30 мг/кг	8,7±0,9	15,5±0,8* 16,7%	17,2±0,9* 24%	16,9±0,4* 30%	19,5±0,6* 31%	10,9±0,4* 13%
СЕКГ, 40 мг/кг	9,3±0,3	12,1±0,6 ^{*/**} 35%	14,1±0,5 ^{*/**} 38%	15,5±0,3* 36%	18,9±0,2* 33%	9,8±0,7 22%
СЕКГ, 50 мг/кг	8,9±0,2	10,7±0,8 ^{*/**} 42%	12,3±0,7 ^{*/**} 46%	13,4±0,8 ^{*/**} 45%	17,4±0,9 ^{*/**} 39%	9,5±0,5* 25%
СЕКГ, 60 мг/кг	9,5±0,7	10,5±0,9* 43%	12,5±0,9 ^{*/**} 45%	14,0±0,3 ^{*/**} 42%	17,5±0,2 ^{*/**} 38%	9,6±0,8* 25%
Альтан, 1 мг/кг	9,3±0,6	14,9±0,8* 20%	17,0±0,6* 25%	15,2±0,2* 37%	19,3±0,5* 32%	10,0±0,4* 21%

Примітки:

1. * – достовірність відносно контролю, $p < 0,05$;
2. ** – достовірність відносно альтану, $p < 0,05$;

Так, у дозі 30 мг/кг антиексудативна активність сухого екстракту з капусти городньої через 1, 2, 3, 4, 24 години становила 16,7, 24, 30, 31 і 13 %

відповідно, активність препарату порівняння – 20, 25, 37, 32 і 21 %. Антиексудативна активність СЕКГ в перші дві години експерименту була на рівні референс-препарата, але через 24 години дія СЕКГ в 1,1 рази поступалася альтану.

У дозі 40 мг/кг антиексудативна дія досліджуваного екстракту на 1 і 2 години запалення становила 35% і 38% , тобто СЕКГ в цій дозі затримує появу запальної реакції, що в 1,2 рази перевищує дію альтану. На 24 годині антиексудативна дія СЕКГ зменшилась до 22%, що свідчить про гальмуючий вплив СЕКГ переважно в перші дві години експерименту.

При введенні СЕКГ у дозі 50 мг/кг протягом всього експерименту антиексудативна активність становила 42, 46, 45, 39 і 25 % відповідно, а у дозі 60 мг/кг СЕКБ також гальмував запальну реакцію (антиексудативна активність становила 43, 45, 42, 38 і 25 % відповідно), але збільшення дози не сприяло зростанню антиексудативного ефекту.

Експериментальні дані свідчать, що у діапазоні досліджуваних доз СЕКГ найбільший відсоток пригнічення розвитку карагенінового набряку у щурів спостерігався під час використання досліджуваного фітоекстракту в дозі 50-60 мг/кг на 1, 2 та 3 години експерименту, тобто механізм протизапальної дії сухого екстракту капусти городньої пов'язаний із пригніченням виділення серотоніну, гістаміну та кінінів – брадикініну та калідину, які викликають утворення набряку завдяки збільшенню проникності судин.

3.1.2 Дослідження антиексудативної активності СЕКГ на моделі зимозанового набряку

Оскільки в запуску запальної реакції беруть участь лейкотрієни, доцільно було дослідити механізм протизапальної дії, що дозволяє визначити належність екстракту капусти до речовин-інгібіторів ліпооксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти [32]. Зимозан – структурний дріжджовий полісахарид, який специфічно з'єднується з мембраною

фагоцитуючих лейкоцитів та внаслідок активації останніх провокує місцеву запальну реакцію. На ранніх етапах розвитку запальної реакції, викликаній зимозаном, його флоготропний ефект реалізується за рахунок утворення і виділення лейкотрієнів. На моделі зимозанового набряку у діапазоні досліджуваних доз СЕКГ найбільший відсоток пригнічення розвитку зимозанового набряку у щурів спостерігався під час використання досліджуваного фітоекстракту в дозі 50 мг/кг на 0,5 години експерименту (табл. 3.2). Протизапальна активність екстракту не поступалася активності альтану та перевищувала її через 30 хвилин після введення зимозану в 1,6 рази. Це, ймовірно, зумовлено пригніченням активності ліпооксигенази, яка відіграє ключову роль на ранньому етапі зимозанового запалення.

Таблиця 3.2

Антиексудативна активність сухого екстракту капусти городньої на моделі зимозанового набряку, ($X \pm S_x$, $n = 6$)

Умови досліджу	Розмір лапи (в ум.од.)/ антиексудативна активність (%)				
	на початку	0,5 год	1 год	2 год	3 год
Контроль	10,6±0,4	16,8±0,6	18,5±0,8	19,2±0,3	13,1 ± 0,4
СЕКГ, 30 мг/кг	9,7±0,9	11,3±0,3 ^{*/**} 33%	12,5±0,7 [*] 32%	13,4±0,3 [*] 30%	9,6 ± 0,5 [*] 27%
СЕКГ, 40 мг/кг	11,3±0,6	9,8±0,3 ^{*/**} 42%	11,3±0,5 [*] 39%	12,0±0,7 [*] 37,5%	8,2 ± 0,9 [*] 37%
СЕКГ, 50 мг/кг	8,9±1,2	8,2±0,3 ^{*/**} 51%	9,5±0,8 ^{*/**} 49%	10,0±0,3 ^{*/**} 48%	7,9 ± 0,4 [*] 40%
СЕКГ, 60 мг/кг	9,1±0,5	8,5±0,6 ^{*/**} 49%	9,2±0,7 ^{*/**} 50%	10,3±0,8 ^{*/**} 46%	8,2 ± 0,9 [*] 37%
Альтан, 1 мг/кг	10,2±0,6	12,9±0,7 [*] 23%	12,1±0,8 [*] 34%	12,3±0,3 [*] 36%	8,9 ± 2,4 [*] 32%

Примітки:

1. * – достовірність відносно контролю, $p < 0,05$;
2. ** – достовірність відносно альтану, $p < 0,05$.

Високий рівень біологічної дії СЕКГ на зимозановій моделі запалення може бути пов'язаний із наявністю в його складі флавоноїдів, для яких є характерним антиліпооксигеназна активність. Флавоноїди інгібують процеси ПОЛ, які є однією з патогенетичних ланок запалення, і таким чином пригнічують перетворення арахідонової кислоти за ліпооксигеназним шляхом та відповідно – утворення лейкотрієнів.

Оскільки згідно з отриманими експериментальними даними СЕКГ виявив високий рівень антиексудативної дії на моделях карагенінового та зимозанового набряку у дозі 50 мг/кг, у подальшому доцільним було проведення експериментального вивчення фармакологічної (гастропротекторної) дії СЕКГ в дозі 50 мг/кг і вважати цю дозу умовно-терапевтичною.

3.1.3 Вплив СЕКГ на альтеративну фазу запалення на моделі асептичного запалення шкіри та підшкірної клітковини у щурів

Альтерація, або пошкодження клітин, є пусковим механізмом будь-якого запального процесу незалежно від етіологічного чинника.

У зв'язку з цим доцільно було дослідити вплив СЕКГ у дозі 50 мг/кг на перебіг альтеративної запальної реакції на моделі асептичного запалення шкіри та підшкірної клітковини у щурів, яке викликали підшкірним введенням розчину оцтової кислоти одночасно із внутрішньоочеревинним введенням декстрану [32]. Результати дослідження наведені у табл. 3.3.

Після ін'єкції флогогену протягом перших 7-ми днів відбувалося формування виразкової поверхні (відторгнення некротичної тканини, інколи – відділення гнійного ексудату). На 8-й день площа ранової поверхні була максимальною. Лікування досліджуваним СЕКГ і препаратом порівняння починали на 8-й день, коли сформувались шкірні виразки. Репарація у всіх групах почалась з 9-ї доби і тривала до 20-26 днів. У контрольних тварин спостерігали загоєння ран зі швидкістю 0,2-37,2, що свідчить про добру

реактивність організму щурів. Протягом усього досліджу загибелі тварин як у групі контрольної патології, так і в дослідних групах не спостерігали.

Результати дослідження показали виражену антиальтеративну дію досліджуваних препаратів, про що свідчить достовірне прискорення швидкості загоєння та зменшення площі ран під впливом СЕКГ у дозі 50мг/кг з 4-го дня лікування (11 день експерименту).

На 7-й день лікування швидкість загоєння ран у тварин, які отримували СЕКГ і препарат порівняння альтан, перевищувала швидкість загоєння ран у групі контрольної патології у 5,7 і 3,1 рази відповідно, на 13-й день лікування (20-й день досліджу) – у 20 і 16 разів відповідно. На 17-й день лікування (24-й день досліджу) та 19-й день лікування (26-й день досліджу) в групах тварин, які отримували СЕКГ і альтан, відповідно, спостерігали повне загоєння виразкових дефектів у всіх дослідних тварин. У групі контрольної патології повне загоєння відбулося на 28-й день експерименту.

Отже, результати вивчення лікувальної ефективності досліджуваних засобів на моделі альтеративного запалення шкіри та підшкірної клітковини у щурів показали виражені антиальтеративні та ранозагоювальні властивості СЕКГ. За швидкістю загоєння ран СЕКГ перевершує дію альтану на дев'яту добу лікування в 1,5 рази.

Таблиця 3.3

Вплив СЕКГ і альтану на альтеративну фазу запалення на моделі асептичного запалення шкіри та підшкірної клітковини у щурів ($X \pm S_x$, $n=10$)

День досліджу	День лікування	Контроль			СЕКГ, 50 мг/кг			Альтан, 1 мг/кг		
		S,мм ²	V	%	S,мм ²	V	%	S,мм ²	V	%
8-й	1-й	256,1±10,2	-	-	249,5±8,2	-	-	252,0±7,4	-	-
11-й	4-й	214,3±6,7	0,2	-	158,0±5,6*	0,6	30	180,1±6,2*	0,4	30
14-й	7-й	190,2±7,1	0,35	-	81,2±2,5*/**	2,01	60	118,0±2,9*	1,1	50
16-й	9-й	131,1±6,8	0,95	-	26,8±0,9*/**	8,3	80	37,9±0,8*	5,6	70
20-й	13-й	64,0±3,2	3,0	-	4,1±0,3*	59,8	90	5,1±0,6*	48,4	80
24-й	17-й	21,2±0,8	11,1	-	-	-	100	1,4±0,3*	179	90
26-й	19-й	6,7±0,4	37,2	-	-	-	-	-	-	100

Примітки:

1. n – кількість тварин у групі;
2. S,мм² – площа ранової поверхні;
3. % – відсоток тварин з рубцями;
4. V – швидкість загоєння ран;
5. * – достовірність відносно контролю, $p < 0,05$;
6. ** – достовірність відносно альтану, $p < 0,05$.

3.1.4 Вивчення антипроліферативної дії СЕКГ

Проліферація є завершальною фазою розвитку запалення, яка забезпечує репаративну регенерацію тканин на місці вогнища альтерації. При репаративних процесах у вогнищі запалення регенерація клітин і фіброплазія досягаються як активацією процесів проліферації, так і обмеженням апоптозу клітин. Однак інколи спостерігається надмірне утворення сполучної тканини, яка може деформувати орган і порушувати його функцію. Це особливо небезпечно при запаленні вихідного відділу шлунка (рубцева деформація), що може призвести до пілородуоденального стенозу та порушенню моторно-евакуаторної функції.

Можливу антипроліферативну активність (здатність речовин зменшувати утворювання грануляційно-фіброзної тканини) СЕКГ вивчали на моделі «ватної гранульоми» у щурів. Хронічне гранульоматозне запалення (асептичне субхронічне) моделювали імплантацією під шкіру спини тварин стерильної ватної кульки. Екстракт капусти вводили в дозах 40 і 50 мг/кг, препарат порівняння – індометацин – в дозі 5 мг/кг внутрішньошлунково щодня протягом 12 діб, починаючи з дня імплантації тампона.

Результати, отримані на моделі хронічного проліферативного запалення (табл. 3.4), показали, що на 13-у добу після імплантації під шкіру спини щурів ватної кульки навколо нього розвинулося гранулематозне запалення.

Вивчення впливу екстракту капусти на розвиток запалення показало, що на тлі виражених проліферативних процесів екстракт капусти сприяв значному зниженню ($p < 0,01$) гранулематозної інфільтрації в обох вивчених дозах. Однак більш значуща антипроліферативна дія спостерігалася при введенні дози 50 мг/кг. Екстракт капусти гальмував утворення гранульоми: маса сухої грануляційно-фіброзної тканини достовірно зменшилася на 23 % і 29 % відповідно в порівнянні з нелікованим контролем (табл. 3.4). Слід зазначити, що екстракт капусти поступався за своєю ефективністю препарату

порівняння – індометацину, який гальмував утворення гранульоми на 44 %.

Таблиця 3.4

**Вплив СЕКГ на проліферативну стадію запалення на моделі ватної
гранульоми у щурів ($X \pm S_x$, $n=8$)**

Умови досліджу	Маса гранулеми (мг)		Розрахункова величина маси гранулеми, яка характеризує запалення (мг)		Сироватка крові	
	сира (M_1)	висушена (M_2)	ексудативна фаза (M_1-M_2)	проліферативна фаза (M_2-M_0)	МДА (нмоль/мл)	СОД (ум.од/мг білка)
Інтактний контроль					$3,5 \pm 0,1$	$1,37 \pm 0,1$
Контроль	$1110,0 \pm 25,2$	$209,0 \pm 6,5$	901,0	169,0	$18,7 \pm 0,3^*$	$0,14 \pm 0,01^*$
СЕКГ, 40 мг/кг	$817,5 \pm 15,5^{**/\#}$	$161,0 \pm 7,1^{**/\#}$	656,5	121,0	$14,36 \pm 0,1^{**}$	$0,49 \pm 0,05^{**}$
СЕКГ, 50 мг/кг	$781,0 \pm 10,0^{**/\#}$	$149,0 \pm 5,0^{**/\#}$	632,0	109,0	$13,62 \pm 0,14^{**}$	$0,56 \pm 0,07^{**}$
Індометацин 5 мг/кг	$628,8 \pm 9,5^{**}$	$118,0 \pm 6,9^{**}$	510,8	78,0	$12,41 \pm 0,16^{**}$	$0,62 \pm 0,07^{**}$

Примітки:

1. * – достовірність відносно інтактного контролю, $p < 0,05$;
2. ** – достовірність відносно контролю, $p < 0,05$;
3. # – достовірність відносно індометацину, $p < 0,05$;
4. M_0 – маса ватного шарика – 40 мг.

Слід зазначити, що утворення гранульоми супроводжувалося збільшенням концентрації малонового діальдегіду (МДА) в 5,3 рази і зниженням активності супероксиддисмутази (СОД) в 9,8 рази в порівнянні з інтактними тваринами, що свідчить про посилення процесів перекисного окислення ліпідів.

У тварин, яким протягом 12 днів вводили внутрішньошлунково СЕКГ в дозах 40 мг/кг і 50 мг/кг, в сироватці крові зменшувався рівень МДА в 1,3 та 1,4 рази відповідно та посилювалася активність СОД в 3,5 та 4 рази

відповідно.

Використання препарату порівняння - індометацину - також сприяло поліпшенню антиоксидантного статусу крові: концентрація МДА знижувалася 1,5 рази, а активність СОД збільшувалася в 4,4 рази.

Таким чином, на моделі хронічного проліферативного запалення виявлена виражена антипроліферативна активність СЕКГ в дозі 50 мг/кг, але за цією дією екстракт в 1,2 рази поступається дії препарату порівняння.

3.2 Дослідження аналгетичної активності СЕКГ

Одним із компонентів запалення є біль. Патогенез болю викликаного запаленням або пошкодженням тканин обумовлений безпосереднім роздратуванням або сенсibiliзацією ноніцептивних нервових закінчень медіаторами запалення. Для вивчення периферичних механізмів аналгетичної дії екстракту капусти городньої ми використовували модель периферичного болю, в основі якого лежить хімічне больове подразнення. Така модель, як відомо, дозволяє виявити аналгетичний ефект, пов'язаний з пригніченням біохімічних альгогенів: кінінів, простагландинів, біогенних амінів, виділення яких викликане оцтовою кислотою. Біль, викликаний внутрішньоочеревинним введенням хімічного подразника, пов'язаний з утворенням ендогенних кінінів, що прискорюють синтез простагландинів, і при їхньому комбінованому впливі настає порушення ноцицепторів.

Оцінку знеболюючої дії екстракту проводили в експериментах на мишах на моделі «оцтовокислих корчів» [32].

Аналгетичну активність СЕКГ вивчали в умовно-терапевтичній дозі 50 мг/кг у порівнянні з референс-препаратами - альтамом у дозі 1 мг/кг і метамізол натрієм у дозі 50 мг/кг. Результати наведені у табл. 3.5.

Експериментально доведено, що сухий екстракт капусти городньої проявляє помірну знеболюючу дію і зменшує сприйняття больових подразнень на 35% у порівнянні з тваринами контрольної групи. Препарат порівняння метамізол натрію зменшував чутливість ноцицепторів щодо

хімічного подразника на 54%, а альтан – на 26%. Тобто, досліджуваний сухий екстракт капусти городньої перевершував за аналгетичною активністю рослинний препарат порівняння альтан в 1,3 рази, але поступався препарату порівняння – метамізол натрію.

Таблиця 3.5

Вплив СЕКГ на больову чутливість у мишей на моделі «оцтовокислих корчів» ($X \pm S_x$, n=8)

Умови досліджу	Кількість «корчів» за 20 хв ($X \pm S_x$)	Пригнічення больової чутливості, %
Контроль	34,50±2,1	0
Метамізол натрію, 50 мг/кг	16,0±0,6 ^{*/***}	54,0
Альтан, 1 мг/кг	25,5±1,0 ^{*/**}	26,0
СЕКГ, 50 мг/кг	22,5±0,8 ^{*/**}	35,0

Примітки:

1. * – достовірність відносно контролю, $p < 0,05$;
2. ** – достовірність відносно метамізолу натрію, $p < 0,05$;
3. *** – достовірність відносно альтану, $p < 0,05$.

Таким чином, комплекс біологічно активних речовин із капусти городньої у дозі 50 мг/кг проявляє помірну аналгетичну дію, за гальмування біохімічних альгогенів (серотоніну, гістаміну, брадикініну) та простагландинів.

3.3 Дослідження мембраностабілізуючої активності СЕКГ

За даними літератури, важливим патогенетичним механізмом запального процесу в слизовій оболонці ШКТ є активація вільно-радикального окиснення ліпідів, що призводить до порушення структури та функції клітинних мембран і сприяє підтримці хронічного патологічного

процесу.

Зручною клітинної моделлю дослідження механізмів розвитку окислювальних пошкоджень є еритроцити крові - спеціалізовані клітини, позбавлені апарату синтезу білка і ліпідів, що циркулюють в судинному руслі при постійних високих концентраціях кисню і містять високі концентрації іонів перехідних металів. Еритроцити чутливі до окисдаивних пошкоджень внаслідок значного вмісту поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) в ліпідах мембран і наявності гемоглобіну, що є потенційним промотором окислювальних процесів.

Тому наступним напрямком скринінгових досліджень було встановлення мембраностабілізувальних властивостей у експерименті *in vivo*. Для цього був обраний метод Jager F.C. [35, 36], який базується на визначенні ступеня спонтанного гемолізу. В основі методу лежить спектрофотометричне визначення при довжині хвилі 540 нм екстинції позаеритроцитарного гемоглобіну, що надходить у кров внаслідок гемолізу, викликаного пероксидним окисненням ліпідів киснем повітря. Тваринам внутрішньошлунково вводили СЕКГ у дозі 50 мг/кг та препарат порівняння альтан таблетки у дозі 1 мг/кг. Результати дослідження наведені у табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Вплив СЕКГ на стан клітинних мембран на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів у щурів за F.C. Jager ($X \pm S_x$, n=6)

Умови дослідю	Ступінь гемолізу еритроцитів, %
Контроль	13,2±0,8
СЕКГ, 50 мг/кг	5,8±0,6 ^{*/**}
Альтан, 1 мг/кг	7,4±0,2 [*]

Примітки:

1. * – достовірність відносно контролю, $p < 0,05$;
2. ** – достовірність відносно альтану, $p < 0,05$.

Встановлено, що сухий екстракт капусти городньої має мембранопротекторну дію на рівні 56 %, яка за вираженістю перевищувала дію препарату порівняння альтап (44 %).

Мембраностабілізуюча активність сухого екстракту капусти городньої ймовірно обумовлена комплексом біологічно активних речовин, який включає флавоноїди, дубильні речовини, вітаміни. Згідно з даними літератури, поліфенольні сполуки виявляють мембраностабілізуючу активність, що пов'язана зі здатністю проявляти антиоксидантну дію на мембрани за рахунок стабілізації фосфоліпідного шару [47, 122, 148, 157, 233, 275].

3.4 Вивчення антимікробної активності СЕКГ

Виразкова хвороба є поліетіологічним захворюванням. Головними факторами виразкоутворення на сьогодні варто вважати кислотну агресію й інфекцію *Helicobacter pylori*. Хелікобактерна інфекція – найважливіший етіологічний фактор усіх нелікарських шлункових і дуоденальних виразок. У більше ніж 95 % хворих на дуоденальну виразку і близько 70–75 % хворих на виразку шлунка є ці бактерії.

Субстанція СЕКГ містить сульфорафан, який має бактерицидні властивості. Сучасні дослідження показали, що даний глюкозинолат має антимікробну активність проти *Helicobacter pylori*.

У зв'язку з цим, можна припустити наявність у нього антибактеріальної дії, що є одним з позитивних критеріїв ефективності фармакотерапії ПВШ.

Антимікробну активність досліджували методом дифузії в агар «колодязями». Для цього, згідно рекомендацій ВООЗ, використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Shigella dysenteriae* ATCC 231004, *Candida albicans* ATCC 885/ 653.

Штами мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Shigella dysenteriae* ATCC 231004, *Basillus subtilis* ATCC 6633 виявили статистично достовірно вищу чутливість до дії СЕКГ (зона затримки росту перевищувала 27-32 мм) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Вивчення антимікробної активності СЕКГ
(метод дифузії в агар, мм)**

Досліджу- ваний зразок	Вид мікроорганізму					
	<i>Staphyloco- ccus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Shigella dysenteriae</i> ATCC 231004	<i>Basillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Candida albicans</i> ATCC 885/ 653
СЕКГ	30,1±0,5	32,8±0,9	11,6±0,7	28,7±1,5	27,3±0,5	12,1±0,4
Альтан	29,3±1,2	30,2±1,5	10,8±0,75	28,0±1,3	26,0±1,7	12,3±1,03

Одночасно ступінь чутливості *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 до СЕКГ та альтану була значно нижчою, про що свідчить менш виражена зона затримки росту (11,6-10,8 мм).

Зона затримки росту діаметром 12,1-12,3 мм вказувала на низьку чутливість представників грибів роду *Candida* до досліджуваного екстракту та альтану.

Антимікробна активність є одним із позитивних критеріїв ефективності фармакотерапії ПВШ. Виходячи з вищевикладеного можна зробити висновок, що застосування СЕКГ дозволить знизити ризик виникнення інфекційного процесу, запобігти ускладненням та підвищити успішність терапії запальних захворювань СОШ.

Висновки до розділу 3

Досліджено вплив СЕКГ на перебіг різних стадій запалення

(ексудативної, альтеративної та проліферативної), розвиток больового синдрому, стан мембран на моделі гемолізу та його антимікробну дію.

Встановлено, що на моделях гострого карагенінового набряку лапи у дослідних тварин СЕКГ у дозі 50 мг/кг проявляє виражену антиексудативну активність на 1 та 2 години експерименту – 42 % та 46 % відповідно, що дозволяє зробити висновок про виражений гальмуючий вплив СЕКГ на вивільнення гістаміну, серотоніну і кінінів. Зменшення антиексудативної активності на 4 та 24 годину досліду до 39 % та 25 % відповідно свідчить про незначний вплив екстракту на вивільнення ПГ. На моделі зимозанового набряку антиексудативний ефект СЕКГ знаходиться на рівні альтану, а протягом перших 30 хвилин перевищує дію останнього в 1,6 рази.

Цими дослідженнями встановлено, що найбільшу ефективність СЕКГ виявляє в дозі 50 мг/кг, яку обрано як умовно-терапевтичну для подальших експериментів, в результаті яких встановлено виражені антиальтеративні властивості СЕКГ, які перевищували дію препарату порівняння. На 7-й день лікування швидкість загоєння ран у тварин, які отримували СЕКГ і альтан, перевищувала швидкість загоєння ран у групі контрольної патології у 5,7 і 3,1 рази відповідно, на 13-й день лікування (20-й день досліду) – у 20 і 16 разів відповідно.

Встановлені помірні антипроліферативні властивості СЕКГ, про що свідчило гальмування утворення гранульоми: маса сухої грануляційно-фіброзної тканини достовірно зменшилася на 23% і 29% відповідно в порівнянні з контролем. При цьому СЕКГ поступався за своєю ефективністю препарату порівняння – індометацину, який гальмував утворення гранульоми на 44%. Хронічне гранульоматозне запалення супроводжувалося активацією процесів ПОЛ та зниженням активності антиоксидантного ферменту – СОД. 12-денне введення СЕКГ в ефективній дозі сприяло зменшенню рівня МДА в 1,4 рази та підвищенню активності СОД в 4 рази порівняно з нелікованим контролем.

Результати цих досліджень свідчать, що протизапальна дія СЕКГ

пов'язана з гальмуванням медіаторів запалення серотоніну, гістаміну, брадикініну і лейкотрієнів, що поряд з пригніченням процесів ПОЛ сприяє відновленню цілісності мембран клітин і судинної проникності. Той факт, що вищенаведені медіатори запалення є також медіаторами болю, пояснює наявність у СЕКГ (35 %) аналгетичного ефекту, який перевершував такий ефект рослинного препарату порівняння альтану (26 %) в 1,3 рази, але поступався синтетичному референс препарату – метамізолу натрію.

Визначено, що СЕКГ зменшує ступінь спонтанного гемолізу, викликаного пероксидною деструкцією їх клітинних мембран. Це підкреслює наявність у СЕКБ антиоксидантної та мембраностабілізуючої дії.

У результаті проведеного мікробіологічного тестування встановлено, що СЕКГ досить вагомо впливає на досліджуваних збудників запальних процесів ШКТ – бактерій кишково-тифозної групи.

Проведені дослідження дозволили встановити наявність у СЕКГ протизапальних, аналгетичних, мембраностабілізуючих, антиоксидантних і антимікробних властивостей.

Результати експериментів та дані літератури про механізм та особливості перебігу ПВШ, які обґрунтовують доцільність застосування для лікування ПВШ препаратів комплексної дії саме з такою низкою фармакологічних ефектів, стали підґрунтям для подальшого спрямованого дослідження антиульцерової ефективності СЕКШ при гострих, підгострих і хронічних експериментальних моделях виразок шлунка у щурів.

Матеріали даного розділу використані при написанні наступних публікацій:

1. Кононенко Н. М., Мірзалієв М. Т. Використання рослинного екстракту капусти городньої у якості протизапального та противиразкового засобу при лікуванні виразкових уражень шлунка. Інформаційний лист

№ 208-2018. Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (Укрмедпатентінформ). Київ, 2018. С. 4.

2. Mirzaliyev M. T. The influence of the extract of the cabbage garden on the proliferative inflammation phase. *Topical issues of new medicines development: матеріали XXVI міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів*, м. Харків, 10-12 квітня 2019 р. Харків, 2019. С. 245–246.

3. Кононенко Н. М., Мірзалієв М. Т. Дослідження аналгетичної активності екстракту капусти городньої. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку: матеріали наук.-практ. конф. з між нар. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фарм. працівника України*, м. Харків, 19-20 вересня 2019 р. Харків, 2019. С. 283–284.

4. Кононенко Н. М., Мірзалієв М. Т. Дослідження мембранопротекторної активності сухого екстракту капусти городньої. *Dynamics of the development of world science: abstracts of II International Scientific and Practical conference, Vancouver, 23-25 October, 2019*. С. 536–539. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

5. Kononenko N., Mirzaliyev M. Study of antiexudative activity of dry extract of cabbage garden. *Topical issues in Pharmacy and Medical Sciences: abstracts of I International Scientific and Practical conference, Tokyo, 21-22 October, 2019*. С. 145–148.

РОЗДІЛ 4

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ КАПУСТИ ГОРОДНЬОЇ НА МОДЕЛЯХ ВИРАЗОК ШЛУНКА РІЗНОГО ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ

4.1 Вивчення противиразкової активності СЕКГ на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки

Після проведення скринінгових досліджень і вивчення фармакологічних активностей, які обумовлюють противиразкову дію СЕКГ було доцільним поглиблене вивчення механізмів антиульцерової дії екстракту з використанням моделей, які відрізняються особливостями перебігу і механізмом виникнення, а саме: при гострому, підгострому і хронічному ураженні шлунка. На першому етапі дослідів ми визначали ефективність СЕКГ при лікувально-профілактичному режимі введення на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунку у щурів.

4.1.1 Вплив СЕКГ на макроскопічні, біохімічні та морфологічні показники стану слизової оболонки шлунка у щурів у порівнянні з альтаном

Гостру виразку моделювали шляхом внутрішньошлункового введення преднізолону з розрахунку 20 мг/кг і 80 % етилового спирту у дозі 0,6 мл/100 г маси тіла тварини тваринам, яких протягом 24 годин витримували на голоді з вільним доступом до води. СЕКГ вводили в лікувально-профілактичному режимі: щодня внутрішньошлунково один раз на добу в дозі 50 мг/кг протягом 3 днів до моделювання патології, у день введення спиртово-преднізолонової суміші та наступного дня наприкінці експерименту. У якості препаратів порівняння були обрані – альтан у дозі 1,0 мг/кг 1 раз на добу.

Введення спирто-преднізолонової суміші групі контрольної патології

викликало погіршення загального стану тварин порівняно з таким в групі інтактного контролю. В цій групі тварин спостерігалася відсутність апетиту, слабка реакція на зовнішні подразники, порушення шерстного покриву.

При макроскопічному розгляді шлунків тварин з модельною патологією відмічено, що введення спирто-преднізолонової суміші призвело до формування гострої патології, розвиток якої характеризувався появою здуття ШКТ, порушенням складчастості СОШ, зміною її нормального кольору (гіперемія), появою набряку, утворенням крововиливів, ерозій, виразок (табл. 4.1). Наявність виразкових дефектів, як крапкових, так і масивних, відзначалася у всіх тварин даної групи. Тому кількість щурів з виразками тут склала 100 % при середній площі виразок $23,4 \pm 2,5 \text{ мм}^2$, а виразковий індекс дорівнював 23,4 (табл. 4.2).

Таблиця 4.1

**Вплив СЕКГ на макроскопічні показники СОШ на моделі
гострої спирто-преднізолонової виразки, Me (LQ; UQ) (n = 8)**

Умови досліджу	Макроскопічні показники				
	Здуття, бали	Геморагії, бали	Гіперемія, бали	Набряк, бали	Складчастість, бали
Інтактний контроль	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)
Контроль	3 (3;4)	3 (3;3)	3 (2;3)	3 (2;3)	3 (2;3)
СЕКГ, 50 мг/кг	0 (0;0)*	0,5 (0;1)*/**	0,5 (0;1)*/**	0 (0;0)*/**	0,5 (0;1)*/**
Альтан, 1 мг/кг	0 (0;0)*	1 (0;1)*	1 (1;1)*	0,5 (0;1)*	1 (0;1)*

Примітки:

1. n - кількість тварин у групі;
2. * - відмінності, статистично значущі відносно групи контролю на рівні значущості $p < 0,05$ (за критеріями Мана-Уїтні з поправкою Бонфероні);
3. ** - відмінності статистично значущі відносно групи, що отримувала альтан, на рівні значущості $p < 0,05$ (за критеріями Мана-Уїтні з поправкою

Бонфероні).

Стан тварин, лікованих СЕКГ був без змін: вони реагували на подразники, їли корм, пили воду, не були млявими, шерсть також не була змінена. Розтин та макроскопічне дослідження шлунків тварин даних груп практично не відрізнялися від тих самих характеристик у групі інтактних щурів. Дослідження СОШ тварин, яких лікували СЕКГ показало значно меншу інтенсивність виразкового процесу (зменшення показників в середньому на 83,3 %): звиразкувань, геморагій, набряку, порушення складчастості практично не було. У жодної тварини не спостерігали набряку та здуття ШКТ (табл. 4.1).

При лікуванні тварин альтаном їх зовнішній вигляд, як і щурів, лікованих СЕКГ, не відрізнявся від такого у групі інтактних тварин. Однак, макроскопічне вивчення шлунків показало патологічні зміни в СОШ, зокрема крововиливи та виразкові дефекти (у 100 % тварин),

Для оцінки антиульцерогенної дії СЕКГ і альтану визначали кількість тварин з виразками, вимірювали їх площу, а також розраховували ВІ та ПА (табл. 4.2).

Відтворюваність експериментальної моделі спирто-преднізолонової виразки шлунка в щурів склала 100 % на щурах групи контрольної патології, середня площа виразок дорівнювала $23,4 \pm 2,5 \text{ мм}^2$, ВІ – 23,4.

У тварин з експериментальною патологією, які отримували СЕКГ, виразки спостерігалися у 12,5% тварин, середня площа ділянок ерозивного ушкодження зменшилася в 3,6 рази порівняно з контрольною патологією та дорівнювала $6,4 \pm 0,6 \text{ мм}^2$. ВІ склав 0,8. Розрахувавши ПА, отримали високий результат – 96,5%.

У групі тварин, лікованих альтаном, виразки спостерігалися у 62,5 % щурів, середня площа уражень склала $8,0 \pm 1,5 \text{ мм}^2$, на основі чого ми розраховали ВІ, який дорівнював 5,0. ПА склала 78,6 %. Виразки зменшилися в 2,9 рази відносно контрольної патології.

**Показники противиразкової дії СЕКГ на моделі гострої спирто-
преднізолонової виразки (n = 8)**

Умови досліджу	Показники противиразкової дії			
	Кількість тварин з виразками в групі, %	Середня площа виразок, мм ² , $\bar{x} \pm S_x$	Виразковий індекс (ВІ)	Противиразкова активність (ПА), %
Інтактний контроль	—	—	—	—
Контроль	100	23,4 $\pm$ 2,5	23,4	—
СЕКГ, 50 мг/кг	12,5	6,4 $\pm$ 0,6*	0,8	96,5
Альтан, 1 мг/кг	62,5	8,0 $\pm$ 1,5*	5,3	78,6

Примітка. * – достовірність відносно контролю, $p < 0,05$.

Аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок, що СЕКГ має високу ПА на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка, яка перевищувала ефективність препарату порівняння – альтану – на 17,9 %.

Для підтвердження результатів макроскопічного вивчення СОШ, ми провели біохімічне дослідження. Серед біохімічних маркерів нами було обрано показники стану репаративних процесів – рівень загального білка, показники стану ВРО/АОС: активні продукти, які реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП) і відновлений глутатіон (ВГ), а також показники інтенсивності цитолізу: активність ферментів аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ) (табл. 4.3).

Значне посилення процесів ВРО відбувалося внаслідок уведення

експериментальним тваринам спирто-преднізолонового розчину, про що свідчило підвищення рівня ТБК-АП втричі та зниження ВГ в 1,5 рази. Крім того, рівень загального білка знизився в 1,7 рази в групі контрольної патології порівняно з групою інтактного контролю. Показники мембранодеструкції – активність АлАТ і АсАТ – зросли в 1,9 рази (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Вплив СЕКГ на біохімічні показники на гострій моделі спирто-преднізолонової виразки шлунка в щурів ($X \pm S_x$, $n = 8$)

Умови досліджу	Біохімічні показники				
	Загальний білок, г/л	ТБК-АП, мкмоль/л	ВГ, мкмоль/л	АлАТ, ммоль/л.ч	АсАТ, ммоль/л.ч
Інтактний контроль	94,76±0,1	0,164±0,02	6,630±0,1	0,328±0,02	0,364±0,02
Контроль	54,30±2,0*	0,487±0,03*	4,361±0,1*	0,615±0,06*	0,685±0,05*
СЕКГ, 50 мг/кг	83,75±1,0 ^{*/**/#}	0,181±0,01 ^{**}	5,732±0,15 ^{*/**}	0,468±0,03 ^{*/**/#}	0,505±0,03 ^{*/**}
Альтан, 1 мг/кг	71,36±1,3 ^{*/**}	0,198±0,02 ^{**}	5,162±0,2 ^{*/**}	0,568±0,02 ^{*/**}	0,584±0,04 ^{*/**}

Примітки:

1. * – достовірність відносно інтактного контролю, $p < 0,05$;
2. ** – достовірність відносно контролю, $p < 0,05$;
3. # – достовірність відносно альтану, $p < 0,05$;

Доведена здатність СЕКГ зменшувати активність АлАТ і АсАТ порівняно з групою контрольної патології – в 1,3 та 1,4 рази, альтану – лише в 1,1 та 1,2 рази відповідно. Рівень загального білка після лікування СЕКГ підвищився відносно показників тварин з контрольною патологією в 1,5 рази, в той час як введення альтану призвело до збільшення рівня загального білка тільки в 1,3 рази; а показник ВГ підвищився на 65,8 % та 59 % відповідно. Рівень ТБК-АП після введення СЕКГ і альтану знизився в 2,7 і 2,5 рази відповідно, що свідчить про зниження інтенсивності процесів перекисної

деструкції мембран.

Отже, лікувально-профілактичне застосування СЕКГ при даній патології чинило противираzkову активність, причому ця активність перевершувала активність препарату порівняння альтану, про що свідчать показники макроскопічного та біохімічного дослідження.

Завданням подальшого дослідження стало підтвердження проти виразкової активності СЕКГ, що була встановлена нами раніше за допомогою макроскопічного дослідження стану СОШ щурів. Для цього в даній серії дослідів було продовжене вивчення впливу СЕКГ на СОШ морфологічно.

За результатами мікроскопічного дослідження у інтактних щурів поверхня СО фундального відділу шлунка вкрита одношаровим кубічним або циліндричним епітелієм, який виділяє багато слизового секрету. Шлункові ямки (мікроскопічні заглиблення поверхні) неглибокі. Власні (фундальні) залози шлунка щільно розташовані, довгі. В залозистих трубках диференціюються 3 типа клітин: слизові (додаткові), парієтальні і головні клітини. Слизові клітини містяться головним чином у початковій частині залоз, поблизу шийки, вони виділяють слиз, подібний клітинам покривного епітелію. Парієтальні клітини за кількістю превалюють над іншими залозистими клітинами, розповсюджені на 2/3 тіла залоз, цитоплазма їх виразно оксифільна. Вони беруть участь у продукуванні соляної кислоти. У кінцевих відділах залозистих трубок переважають головні клітини. В них добре виражена секреторна зона, цитоплазма має базофільне забарвлення. Головна роль цих клітин – синтез гранул пепсиногену, профермента основного ферменту шлункового соку – пепсину. У всіх тварин територіальне розташування залозистих клітин не порушене, просвіт залозистих трубок нормальний, візуально секреторна активність усіх перелічених клітин у межах норми. Строма СО містить помірну кількість лімфоцитів та еозинофільних клітин. При постановці ШК-реакції у апікальних відділах клітин покривного епітелію, цитоплазмі клітин ямкового

епітелію та слизових клітинах залозистих трубок виявлена значна кількість нейтральних мукополісахаридів (рис. 4.1).

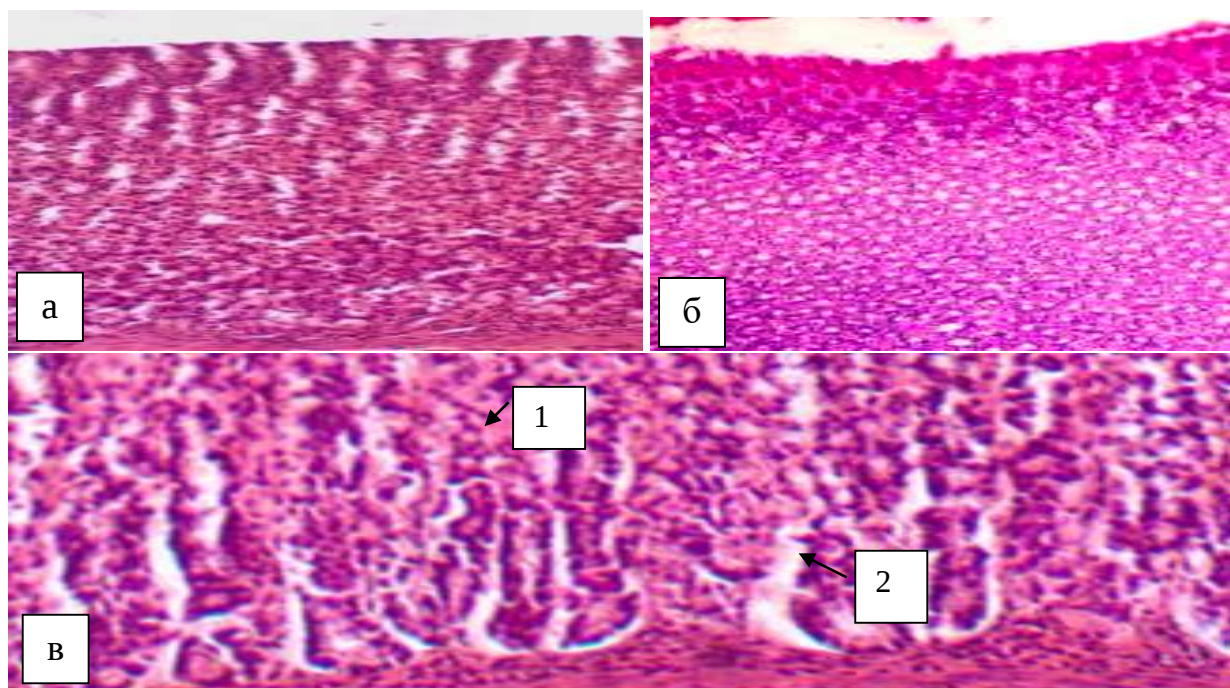


Рис. 4.1 Фундальна ділянка шлунка інтактних щурів: а – нормальний стан покривно-ямкового епітелію, залозистих клітин власних залоз СО (гематоксилін-еозин, x100); б – значний вміст ШК-позитивного матеріалу у слизоутворюючих клітинах (ШК-реакція, x400); в – нормальний функціональний стан парієтальних (1) і головних (2) клітин власних залоз. Гематоксилін-еозин. x400.

Між зоною дна та пілоричною ділянкою виділяють препілоричну зону, в якій розташовані так звані інтермедіарні залози. За своєю будовою вони нагадують як власні, так і пілоричні залози. Клітинні елементи у інтермедіарних залозах знаходяться у інших кількісних взаємовідношеннях, ніж у власних: додаткові клітини містяться не тільки у поверхневому відділі залозистої трубки, а спускаються до базального відділу, цитоплазма їх багата ШК-позитивним матеріалом (рис. 4.2).

Головні клітини значно редуковані, парієтальні клітини мають в основному теж розташування, що і у власних залозах (рис. 4.2).

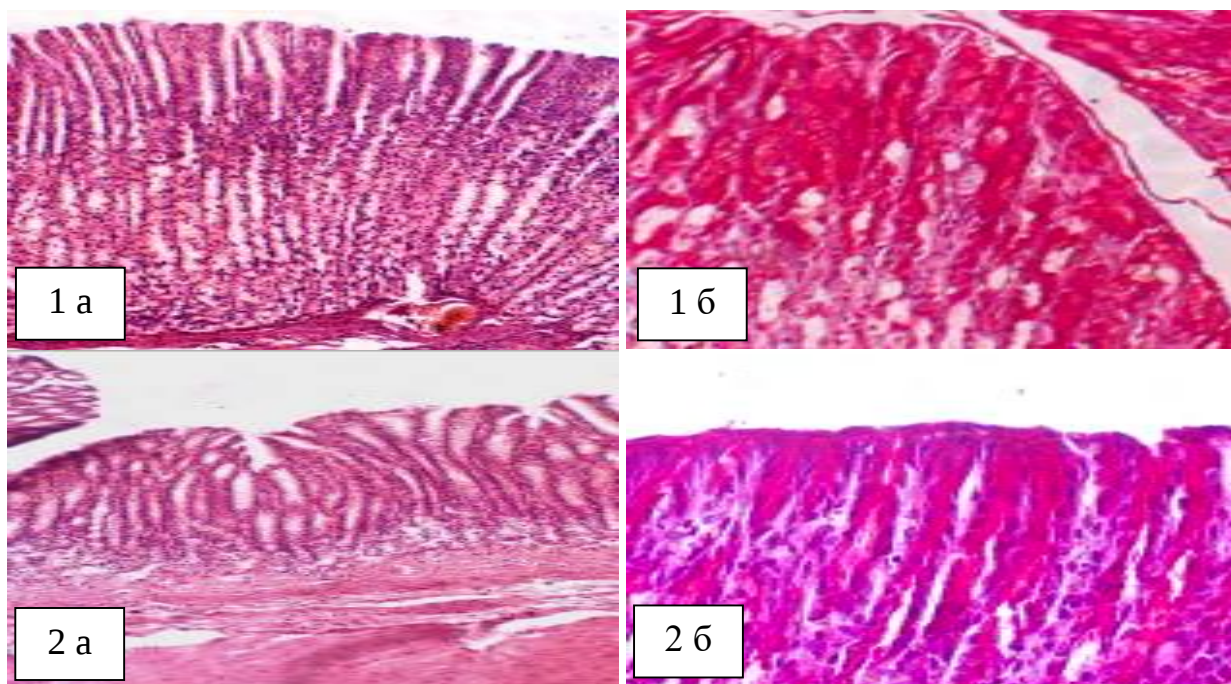


Рис. 4.2. Препілорична ділянка шлунка інтактних щурів (1): а – стан клітинних елементів у інтермедіарних залозах відповідає нормальному (гематоксилін-еозин, $\times 200$); б – достатня ШК-позитивна реакція у секреторних клітинах. Пілорична ділянка шлунка інтактних щурів (2): а – покривно-ямковий епітелій, клітини пілоричних залоз СО без змін; б – виразна ШК-позитивна реакція у секреторних клітинах (ШК-реакція, $\times 250$, $\times 400$).

У пілоричному відділі шлунка покривний епітелій більш високий, шлункові ямки більш глибокі і широкі. Пілоричні залози розташовані доволі пухко, сполучнотканинні прошарки між ними більш виразні. Залозисті трубки вистелені одним шаром клітин, цитоплазма яких виразно ШК-позитива, що свідчить про значний вміст в них мукоїдного секрету (рис. 4.2).

Стан мікроциркуляторного русла у всіх досліджених ділянках шлунка без особливостей. М'язова пластинка слизової оболонки не змінена. Підслизова оболонка відносно широка, складалася з пухкої сполучної тканини, в якій видні кровоносні судини нормального вигляду.

Після введення спирто-преднізолонової суміші на мікропрепаратах у

всіх шурів виявлено гостре ерозивно-виразкове пошкодження СО у всіх досліджених ділянках шлунка. Виразкові дефекти у різних шурів варіювали за чисельністю. Дефект, як правило, розповсюджений на всю глибину СО, кратер дефекту заповнено некротичною масою та клітинним детритом. Іноді, очевидно внаслідок порушених судин і капілярів, серед некротичних мас видно базофільні гомогенні скупчення – відкладення солянокислого гематину (рис. 4.3).

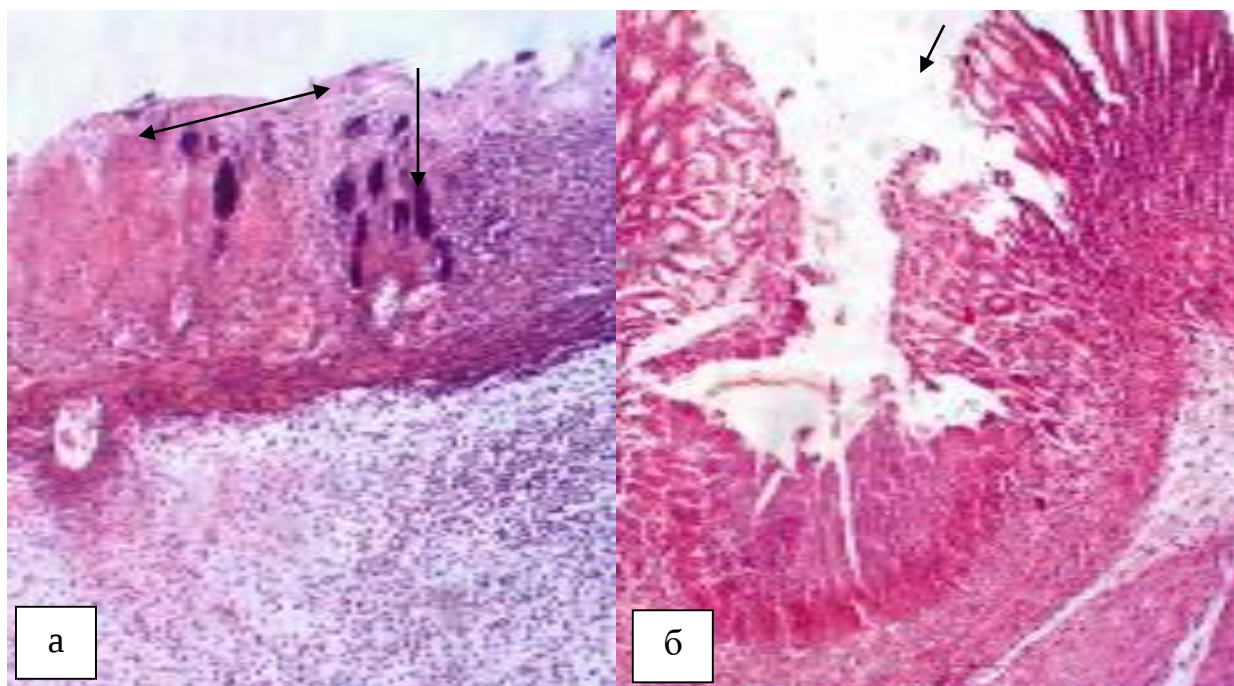


Рис. 4.3. Шлунок щурів, яким вводили спирто-преднізолонову суміш. Виразковий дефект у фундальному (а), пілоричному (б) та препілоричному відділах розповсюджений на всю глибину СО. Гематоксилін-еозин. х100.

Поодинокі дефекти досягали $\frac{1}{2}$ - $\frac{2}{3}$ довжини залоз. Під такими дефектами видні базальні відділи залозистих трубок, у яких нерідко порушена лінійність розташування, відмічається дисоціація та некробіоз клітин (рис. 4.4). Крім гострих виразок у більшості щурів простежені і так звані поверхневі ерозії, більшість з яких вже сформована: для них характерні десквамація та некробіоз покривних епітеліальних клітин та клітин шлункових ямок, оголення строми (рис. 4.4 г).

На ділянках СО фундального та препілоричного (особливо) відділів поза виразок цитоплазма частини парієтальних клітин вакуолізована, просвітлена (рис. 4.5 а).

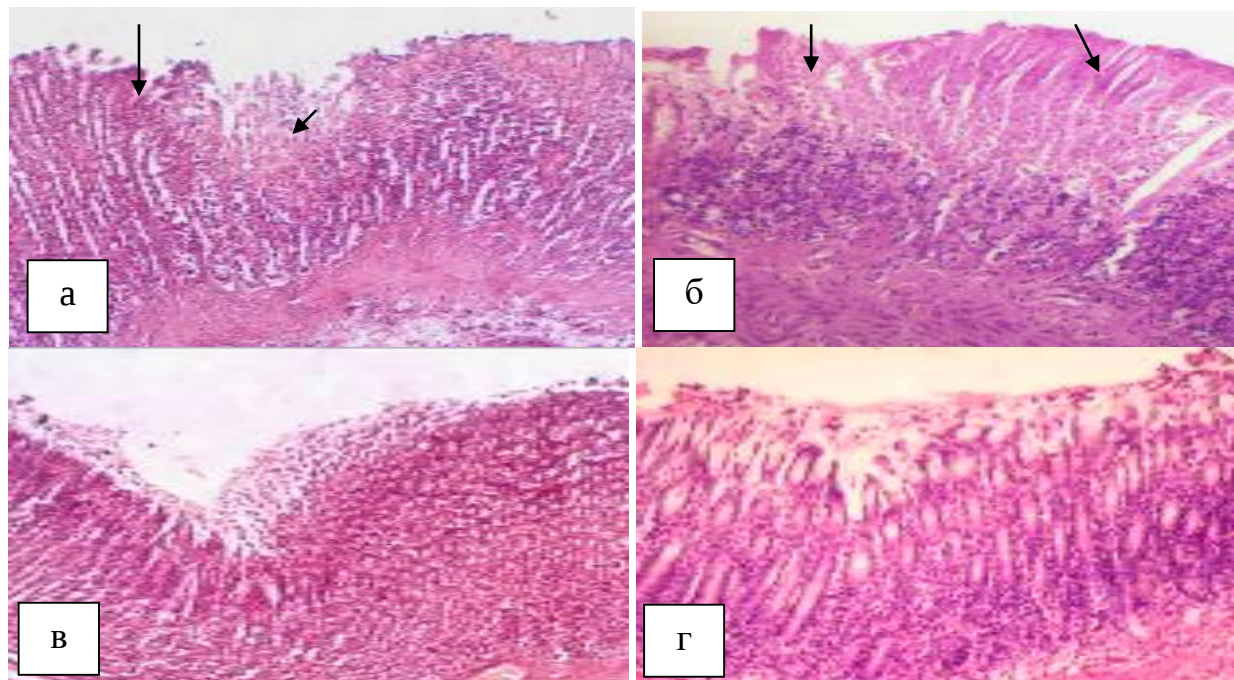


Рис. 4.4. Шлунок щурів, яким вводили спирто-преднізолонову суміш. Виразковий дефект у фундальному (а) і пілоричному (б) відділах, поверхнева ерозія з некробіозом покривних та ямкових клітин у препілоричному (в) та пілоричному (г) відділах розповсюджений на $\frac{1}{2}$ довжини залозистих трубок. Гематоксилін-еозин. x100, x200.

У головних клітинах цитоплазма значно менше базофільна, просвіти залозистої трубки розширені, у просвіті видні залишки секрету, а секреторна зона клітин звужена – швидке вимивання секрету з цитоплазми (рис. 4.5б).

Подібний стан головних та парієтальних клітин морфологічно відображує певне посилення функціональної активності парієтальних і головних клітин, тобто – кислотоутворення та пептичної активності.

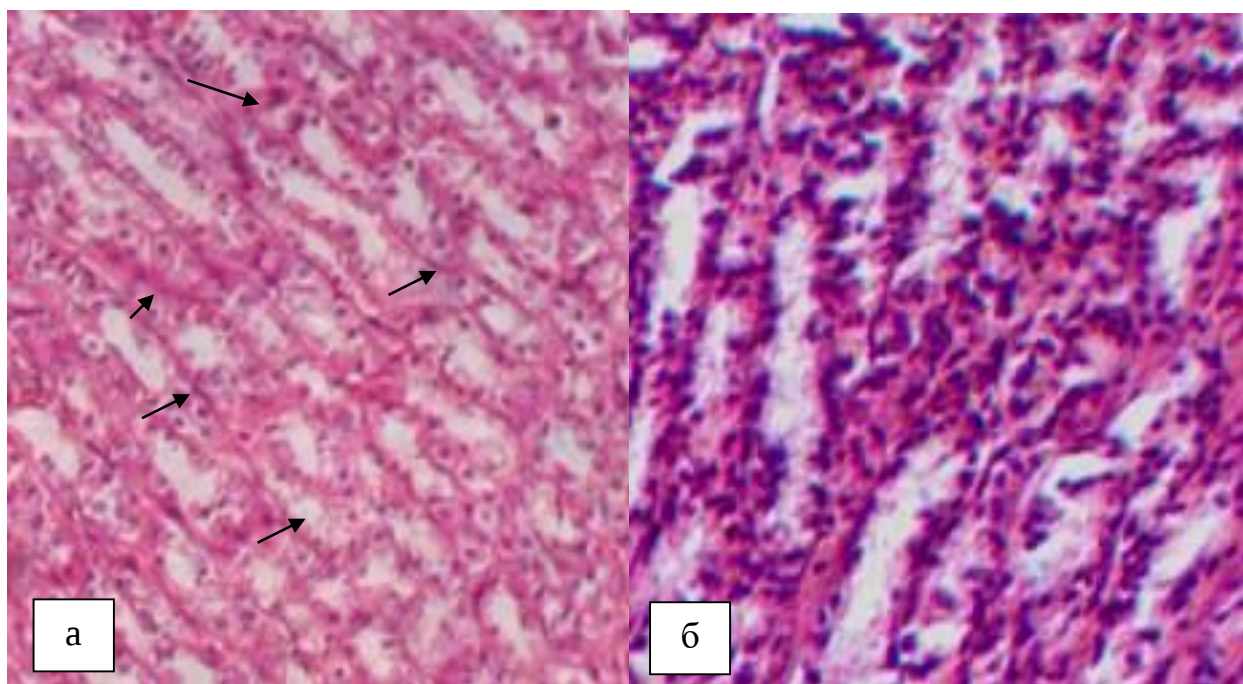


Рис. 4.5. Шлунок щура, якому вводили спирто-преднізолонову суміш.
 а – вакуолізація цитоплазми парієнтальних клітин препілоричного відділу;
 б – розширення просвіту базальних відділів власних залоз, зменшення секреторної зони та базофілії цитоплазмі головних клітин, залишки секрету у просвіті. Гематоксилін-еозин. х250. х400.

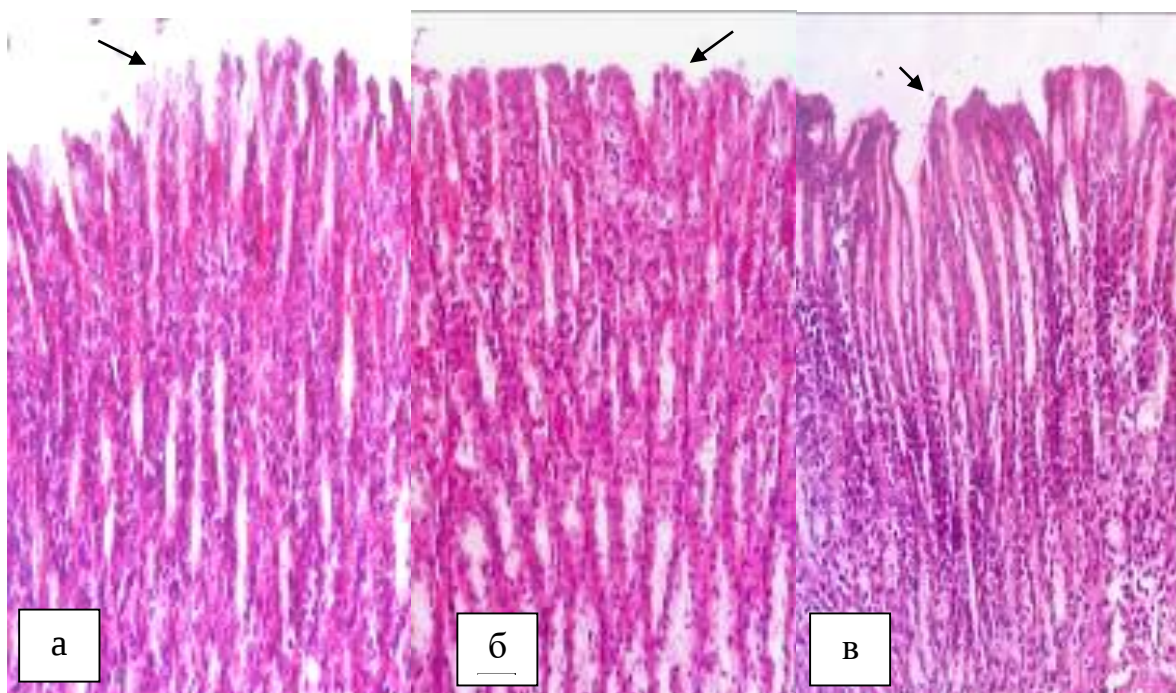


Рис. 4.6. Шлунок щурів, яким вводили спирто-преднізолонову суміш.
 Виразне збіднення цитоплазми слизоутворюючих клітин слизової оболонки

фундального (а), препілоричного (б) та пілоричного (в) відділів ШК-позитивним матеріалом. ШК-реакція. x200.

Слизоутворюючі клітини СО (покривний та ямковий епітелій, додаткові клітини власних та інтермедіарних залоз, клітини пілоричних залоз) візуально зменшені у розміру (місцями до сплюснення), секреторна зона цитоплазми також зменшена, збіднена мукоїдним ШК-позитивним секретом (рис. 4.6).

Тобто, посилювалася перетравлювальна потужність шлункового соку при зниженні процесу мукоїдного синтезу, і, як наслідок, – захисного впливу слизу.

Субепітеліально у стромі різних відділів СО нерідко видно різної виразності набряк, різко розтягнуті кровоносні капіляри, заповнені еритроцитами у стані стазу, нерідко діapedезні крововиливи (рис. 4.7).

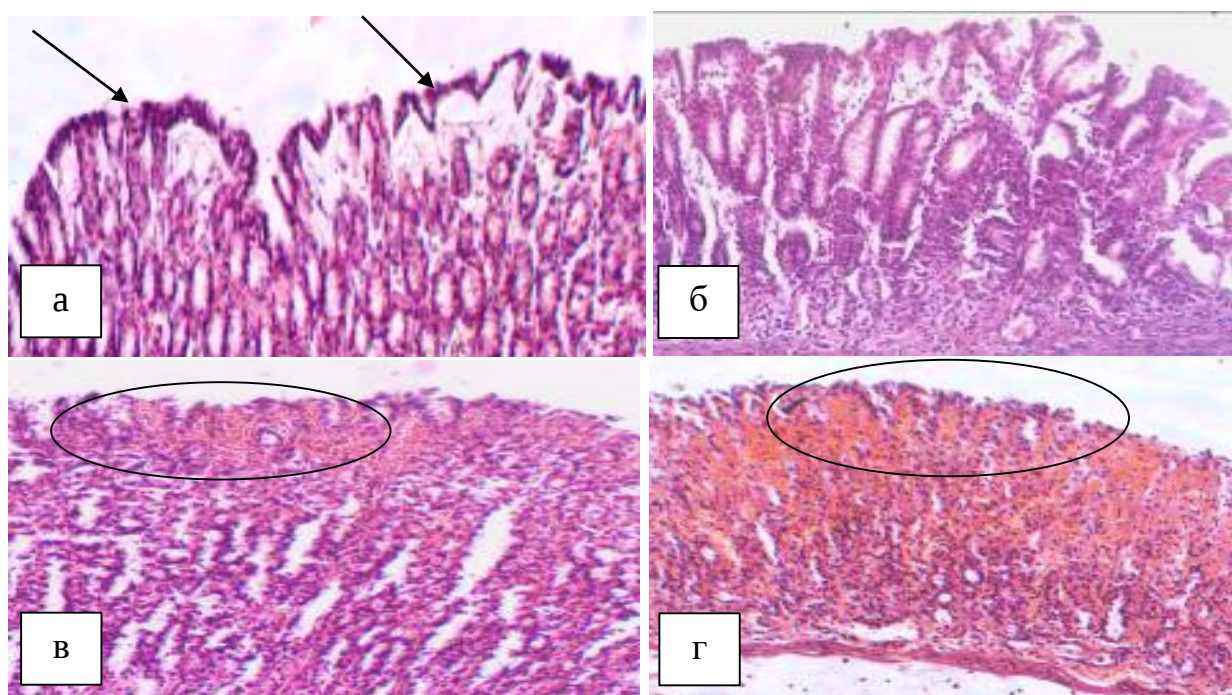


Рис. 4.7. Шлунок щурів, яким вводили спирто-преднізолонову суміш. Набряк стромі і виразна повнокровність капілярної мережі, стаз еритроцитів, крововиливи у фундальному (а, в) і пілоричному (б, г) відділах. Гематоксилін-еозин. x100.

Судини підслизового шару часто знаходилися у стані паралітичного ураження та значного кровонаповнення, сам підслизовий шар у зоні безпосереднього ураження СО виразно набряклий.

Профілактично-лікувальне введення СЕКГ на тлі спирто-преднізолонової суміші позитивно вплинуло на гістологічний стан СО шлунка щурів. За умови введення СЕКГ у дозі 50 мг/кг на всіх мікропрепаратах шлунка мали місце лише різної виразності поверхневі ерозії СО (рис. 4.8). У переважній більшості випадків деструктивні зміни спостерігалися тільки у препілоричній зоні шлунка.

Поза зон деструкцій морфологічний стан парієнтальних і головних клітин власних і інтермедіарних залоз був наближений до ІК (рис. 4.9).

Гемодинамічні розлади та набряк строми СО у всіх тварин виразно зменшені. В цілому, більший об'єм СО на мікропрепаратах мав типову для досліджених відділів гістологічну будову (рис. 4.10).

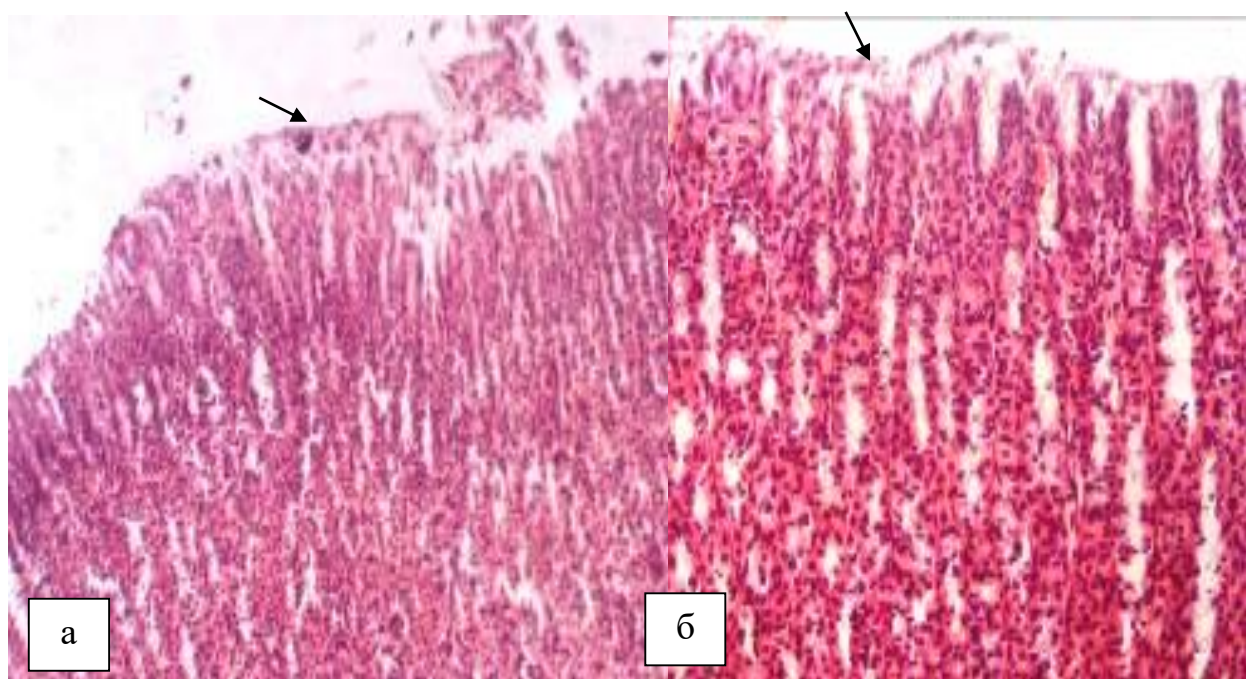


Рис. 4.8. Шлунок щурів, яким вводили сухий екстракт капусти у дозі 50 мг/кг (а-б) на тлі спирто-преднізолонової суміші. Поверхневі ерозії різної стадії формування.. Гематоксилін-еозин. x100, x200.

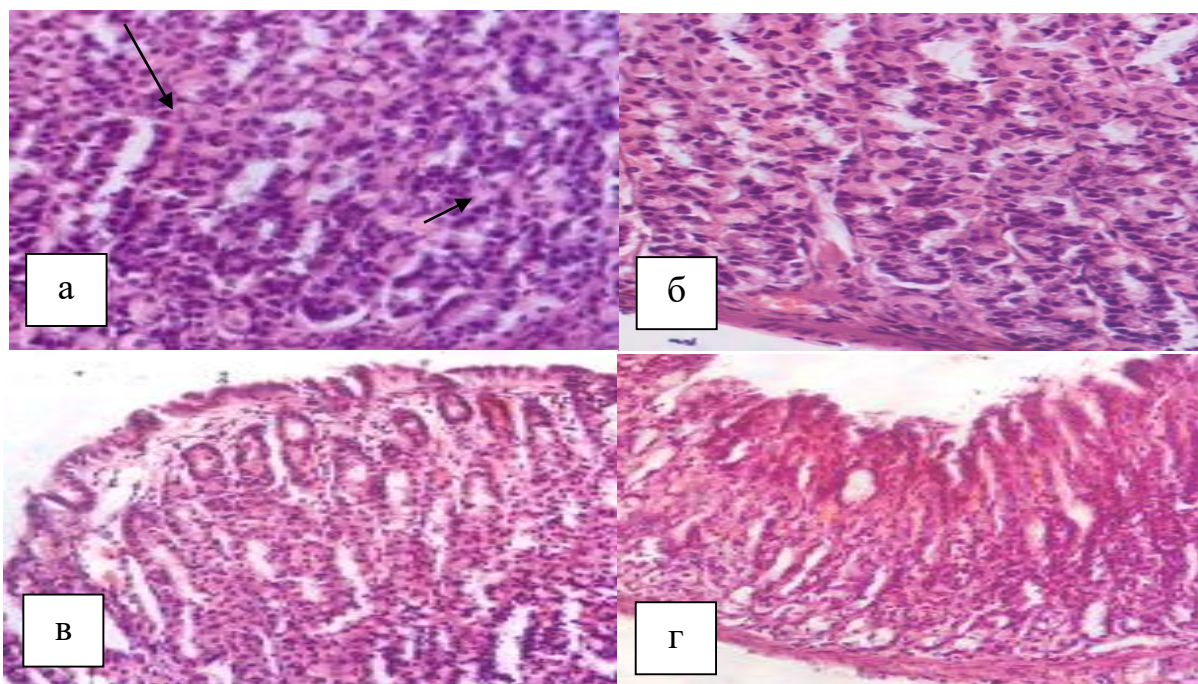


Рис. 4.9. Шлунок щурів, яким вводили сухий екстракт капусти у дозі 50 мг/кг на тлі спирто-преднізолонової суміші. Стан головних і парієнтальних клітин, просвіт залозистих трубок відповідає нормальному; розширення підепітеліальних капілярів без ознак виразного повнокров'я у препілоричному (в) і пілоричному (г) відділі. Гематоксилін-еозин. x200.

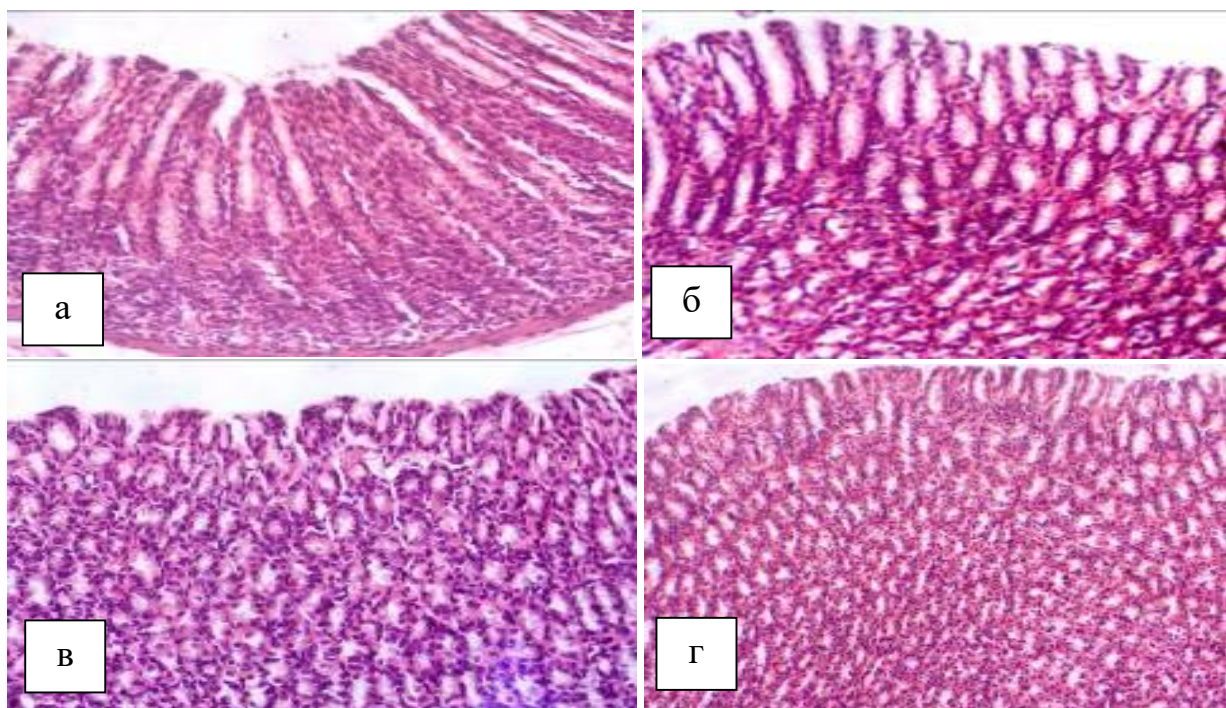


Рис. 4.10. Шлунок щурів, яким вводили сухий екстракт капусти у дозі 50 мг/кг на тлі спирто-преднізолонової суміші. (а), нормальний стан різних

відділів СО: пілоричного (а), препілоричного (в), фундального (г).
Гематоксилін-еозин. x200.

Потужність мукоїдного синтезу клітинами покривно-ямкового епітелію, додатковими клітинами власних і інтермідіарних залоз, клітинами пілоричних залоз виразно збільшена порівняно з КП і суттєво не відрізнялася між групами (рис. 4.11).

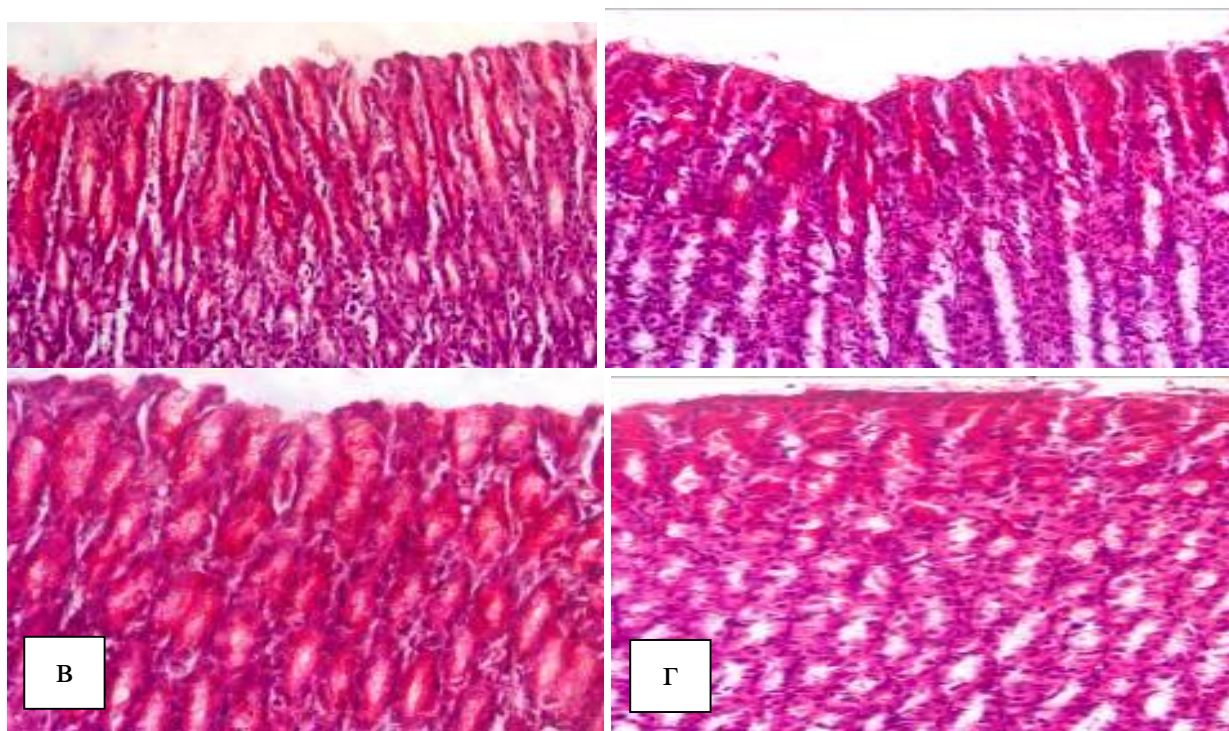


Рис. 4.11. Шлунок щурів, яким вводили сухий екстракт капусти у дозі 50 мг/кг на тлі спирто-преднізолонової суміші. Виразне збільшення інтенсивності ШК-реакції у слизоутворюючих клітинах різних відділів СО. ШК-реакція. x200.

Препарат порівняння таблетки альтану також зменшував виразність ерозивного пошкодження СО шлунка. Гостра виразка виявлена у 20% щурів у препілоричній зоні, дефект розповсюджено на всю глибину СО. Ще у 40% тварин спостерігали різної виразності поверхневі ерозії як у препілоричному, так і пілоричному відділах (рис. 4.12).

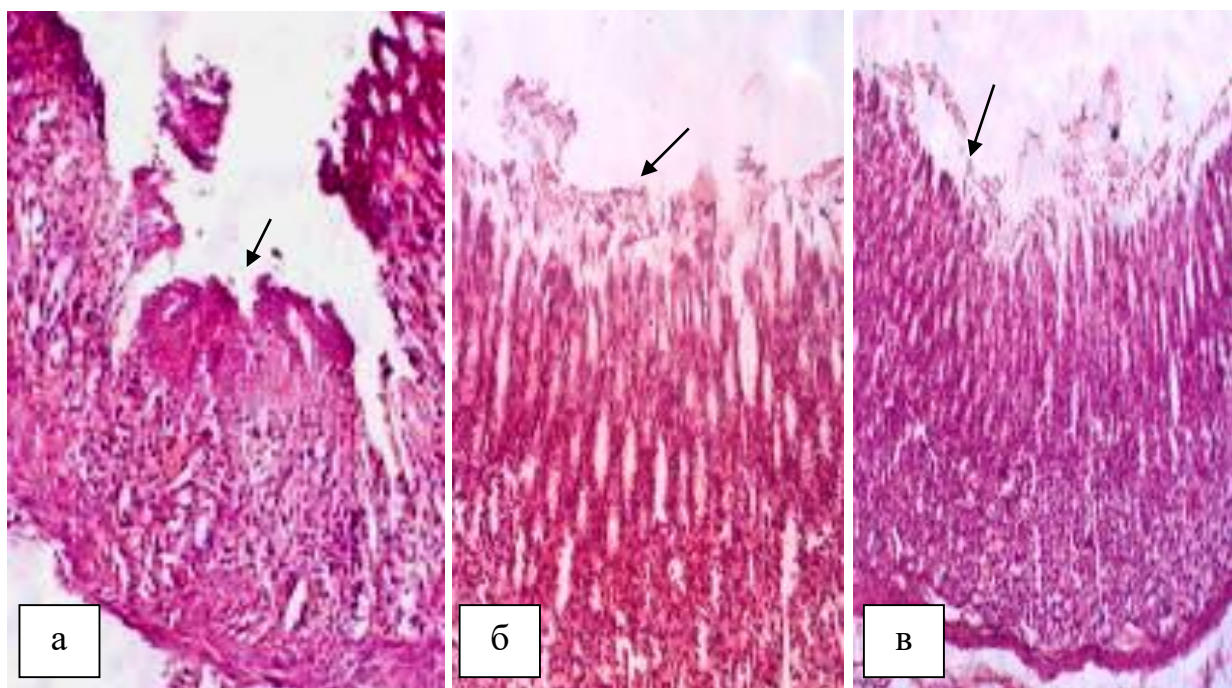


Рис. 4.12. Шлунок щурів, яким вводили таблетки альтану у дозі 1 мг/кг на тлі спирто-преднізолонової суміші: гостра виразка у препілоричному відділі (а), обширні поверхневі ерозії у різних відділах СО; б – препілоричному, в – пілоричному. Гематоксилін-еозин. х200.

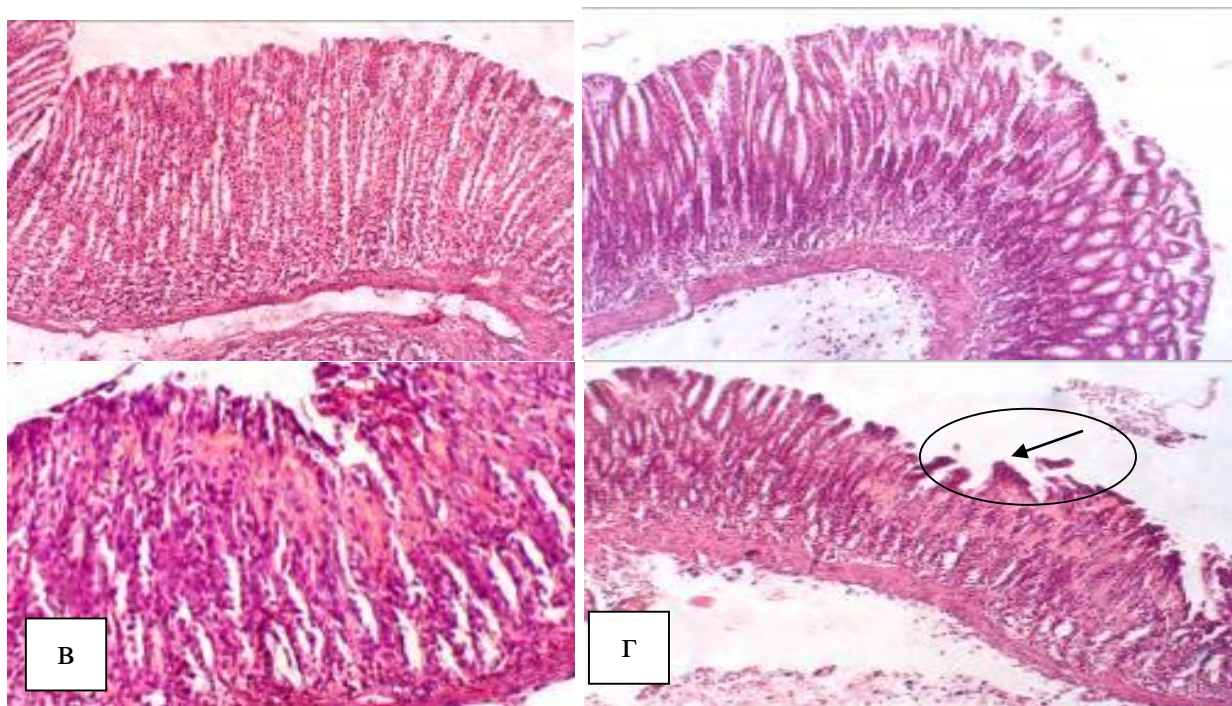


Рис. 4.13. Шлунок щурів, яким вводили таблетки альтану у дозі 1 мг/кг на тлі спирто-преднізолонової суміші: нормальна гістоструктура у препілоричному відділі (а), вогнищевий набряк строми у пілоричному відділі

(б), крововиливи з порушенням структури СО у препілоричному (в) і пілоричному (г) відділах. Гематоксилін-еозин. x100.

Поза зон пошкодження структура СО на багатьох ділянках звичайна (рис. 4.13а). Втім відмічали вогнищевий набряк строми у більшості щурів (рис. 4.13б), а також гемокапілярні розлади у вигляді виразної повнокровності капілярів, дрібних крововиливів з порушенням структури залоз (рис. 4.13 в-г).

Активність головних клітин власних залоз варіювала на різних ділянках дна і препілоричної зони. Функціональна активність слизоутворюючих елементів слизової у різних відділах СО варіювала, доволі часто мозаїчно знижена, хоча, у цілому, візуально була більша, ніж у КП (рис. 4.14).

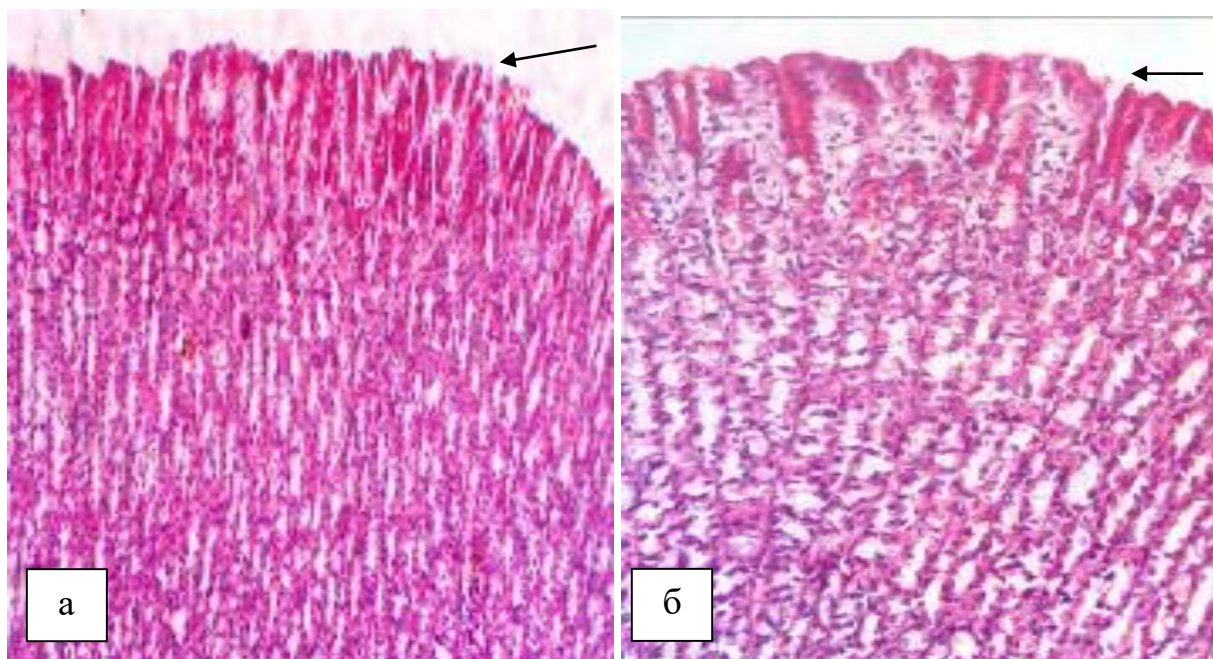


Рис. 4.14. Шлунок щурів, яким вводили таблетки альтану у дозі 1 мг/кг на тлі спирто-преднізолонової суміші: різна за виразністю ШПК-позитивна реакція (а- нормальна, б – зменшена) у препілоричному відділі СО. ШПК-реакція. x200.

Результати порівняльної напівкількісної оцінки корегуючого впливу

СЕКГ на виразність морфологічних ознак гострого спирто-преднізолонового виразково-ерозивного процесу у СО шлунка наведено у табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Вплив сухого екстракту капусти городньої на виразність морфологічних ознак патологічного процесу у шлунку щурів, індукованих спирто-преднізолоною сумішшю, бали, Me (LQ;UQ)

Умови досліджу	Ознаки			
	Наявність деструкцій	Набряк строми	Гемокапілярні розлади	Потужність ШІК-реакції поза зон деструкцій
Інтактний контроль	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	3(3;3)
Контроль	4(3;4)*	3(3;3)*	3(2;3)*	1(1;1)*
СЕКГ, 50 мг/кг	0,5(0;0,5)**/#	0(0;0)**/#	0(0;0)**/#	3(3;3)**/#
Альтан, 1 мг/кг	1(0;1)*/**	2(2;2)*/**	1(1;2)*/**	2(2;2)*/**
p	0,0010	0,0002	0,0007	0,0037

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі відносно групи інтактного контролю;
2. ** – відмінності статистично значущі відносно групи контролю;
3. # – відмінності статистично значущі відносно групи альтану.

Як видно з наведених у таблиці даних, введення спирто-преднізолонової суміші щурам викликало у останніх виникнення виразного гострого виразкового-ерозивного процесу у різних ділянках СОШ, який супроводжувався значними гемокапілярними розладами та набряком строми.

На ділянках поза зон деструкцій, спостерігали зниження мукоїдної секреції клітинами покривно-ямкового епітелію, додатковими клітинами власних залоз, залозистими клітинами пілоричних залоз, стимуляцію продукції пепсину, посилення кислотоутворення.

Лікувально-профілактичне введення СЕКГ на фоні спирто-преднізолонової суміші значно зменшувало виразність гострого виразково-ерозивного процесу, гемокапілярних розладів і набряку. Під впливом СЕКГ відбувалося обмеження зон деструкцій, стабілізувалися процеси мукоїдного синтезу, дещо зменшувалася виразність пепсино- і кислотоутворення (за морфологічним станом парієтальних та головних клітин). Все це свідчить про те, що досліджуваний екстракт проявляє гастропротективні властивості.

За виразністю гастропротекторної дії сухий екстракт капусти городньої переважав вітчизняний рослинний препарат порівняння альтан у дозі 1 мг/кг.

4.1.2. Вплив СЕКГ на місцевий протеїназ-інгібіторний потенціал слизової оболонки шлунка у щурів у порівнянні з альтаном та омепразолом

Порушення рівноваги між агресивними властивостями шлункового соку (соляна кислота, пепсин) і захисними можливостями слизової оболонки шлунка і ДПК (утворення слизу та бікарбонатів, нормальний вміст простагландинів у стінці слизової оболонки, активні регенераторні процеси та адекватне кровопостачання слизової оболонки, імунний захист) відіграють основну роль у патогенезі ВХ. У розвитку неспецифічного запалення беруть участь також гуморальні й клітинні механізми, одним із ключових компонентів яких є нейтрофільні гранулоцити, що містять значну кількість лізосомальних протеїназ, що мають деструктивний потенціал. Активація протеїназ визначає патогенез запального процесу, в тому числі в слизовій оболонці шлунка, а їхня взаємодія з інгібіторами протеїназ визначає ступінь протеолітичної агресії в плані розвитку деструктивних змін у тканинах, які вони ушкоджують [72].

Тому наступним етапом нашої роботи було вивчення впливу СЕКГ на компоненти протеїназ-інгібіторної системи при гострій спирто-преднізолоновій виразці шлунка.

Всього в експерименті було використано 6 груп щурів по 8 тварин в кожній: 1-ша – інтактний контроль; 2-га – контрольна патологія; 3-тя – щури, яким вводили СЕКГ внутрішньошлунково у дозі 50 мг/кг; 4-та – щури, яким внутрішньошлунково вводили альтан у дозі 1,0 мг/кг; 5-та – щури, яким внутрішньошлунково вводили омепразол у дозі 2,5 мг/кг; 6-та – щури, яким сумісно вводили СЕКГ у дозі 50 мг/кг та омепразол у дозі 2,5 мг/кг.

При вивченні місцевого неспецифічного протеїназ-інгібіторного потенціалу шлунка тварин КП було встановлено, що в шлунковому змиві підвищувався рівень ТПА та ЕПА в 2,4 та 2,6 рази відповідно порівняно з ІК (табл. 4.5, 4.6). Одночасно спостерігалось зниження КСІ шлункового змиву в 2 рази стосовно контролю (табл. 4).

В супернатанті стравохідного відділу СОШ щурів з виразками шлунка ми спостерігали збільшення ТПА і ЕПА в 1,7 та 2,5 рази відповідно та зниження рівня КСІ в 2,8 рази порівняно з ІК (табл. 4.5, 4.6). Дослідження в супернатанті фундального відділу СОШ при виразці показало збільшення ТПА та ЕПА в 2 і 2,1 рази відповідно в порівнянні з інтактною групою (табл. 4.5, 4.6). Активність КСІ супернатанту фундального відділу СОШ при виразці знизилася в 4,6 рази стосовно ІК (табл. 4.7).

У кишковому змиві дослідних тварин відзначається зростання ТПА та ЕПА в 1,7 і 1,2 рази відповідно порівняно з ІК (табл. 4.5, 4.6). Відбулося зниження рівня КСІ кишкового змиву в 2,8 рази (табл. 4.7). У супернатанті слизової оболонки тонкої кишки ТПА та ЕПА збільшилися в 1,4 та 1,3 рази відповідно порівняно з ІК (табл. 4.5, 4.6). Рівень КСІ знизився в 1,5 рази у супернатанті слизової оболонки тонкої кишки у порівняно з інтактними щурами (табл. 4.7).

Отже, за умови експериментальної спирто-преднізолонової виразки шлунка у механізмі пошкодження СО бере участь місцева неспецифічна протеїназно-інгібіторна система, що відповідає результатам клінічних досліджень [8].

Вивчаючи місцевий неспецифічний протеїназ-інгібіторний потенціал шлунка тварин з виразкою шлунка, яких лікували СЕКГ, спостерігали в шлунковому змиві зниження ТПА та ЕПА в 2 рази стосовно виразкової патології, у той час як рівень КСІ підвищився в 1,6 рази (табл. 4.7).

Рівень ТПА та ЕПА в супернатанті фундального відділу знизився в 1,8 рази порівняно з виразкою шлунка. Вміст КСІ у супернатанті фундального відділу підвищився в 3,6 рази. В кишковому змиві ТПА та ЕПА знизилися в 1,4 та 1,1 рази порівняно з патологією, а рівень КСІ збільшився в 2,1 рази.

Таблиця 4.5

Вплив СЕКГ на еластазоподібну активність шлункового соку при експериментальній гастральній виразці у щурів ($X \pm S_x$, $n=8$)

Умови дослідів/ Відділи ШКТ	Еластазоподібна активність шлункового соку (нМ/мг·хв)				
	Шлунковий змив	Супернатант стравохідного відділу СОШ	Супернатант фундального відділу СОШ	Змив тонкої кишки	Супернатант СО тонкої кишки
Інтактний контроль	35,3±2,1	30,7±1,8	99,7±3,6	102,8±4,0	175,5±3,8
Контроль	91,0±1,8*	78,0 ± 1,5*	207,0±2,1*	128,0±2,0*	231,0±1,8*
СЕКГ, 50 мг/кг	44,6±1,3 ^{*/**/#}	34,5 ± 0,3 ^{**/#}	116,2±2,0 ^{**/#}	111,2±1,8 ^{**/#}	200,4±2,1 ^{**/#}
Альтан, 1 мг/кг	58,9±1,7 ^{*/**}	43,6 ± 0,2 ^{*/**}	121,3±0,7 ^{*/**}	116,2±0,7 ^{*/**}	208,7±1,8 ^{*/**}
Омепразол, 25 мг/кг	39,5±1,1 ^{*/**/#}	32,1 ± 0,5 ^{**/#}	105,8±2,1 ^{**/#}	109,1±1,3 ^{**/#}	191,2±1,9 ^{**/#}
СЕКГ + омепразол	36,8±2,1	31,2 ± 0,8	100,3±2,1	103,3±1,5	180,7±2,1

Примітки:

1. * – достовірність відносно інтактного контролю, $p<0,05$;
2. ** – достовірність відносно контролю, $p<0,05$;
3. # – достовірність відносно альтану, $p<0,05$.

Щодо супернатанту слизової оболонки тонкої кишки, рівень ТПА та

ЕПА знизилися в 1,2 рази (табл. 4.5, 4.6), вміст КСІ підвищився в 1,3 рази (табл. 4.7). Отримані дані свідчили про згасання запального процесу в слизовій оболонці шлунка і дванадцятипалої кишки за умови застосування СЕКГ.

Таблиця 4.6

Вплив СЕКГ на трипсиноподібну активність шлункового соку при експериментальній гастральній виразці у щурів ($X \pm S_x$, $n=8$)

Умови досліджу/ Відділи ШКТ	Трипсиноподібна активність шлункового соку (нМ/мг·хв)				
	Шлунковий змив	Супернатант стравохідного відділу СОШ	Супернатант фундального відділу СОШ	Змив тонкої кишки	Супернатант слизової оболонки тонкої кишки
Інтактний контроль	28,9±1,5	5,4±0,3	25,3±1,3	25,3±1,0	29,1±0,5
Контроль	70,0±1,3*	9,1±0,9*	51,0±1,6*	42±1,2*	40,0±1,0*
СЕКГ, 50 мг/кг	34,5±0,8**/#	6,0±0,2**	28,1±1,4**/#	29,6±0,8**/***	33,5±0,6**/#
Альтан, 1 мг/кг	51,3±2,3*/**	6,5±0,3*/**	34,6±0,9*/**	30,4±0,5*/**	34,2±0,5*/**
Омепразол, 25 мг/кг	31,2±0,7**/#	5,7±0,3**	26,9±1,6**/#	27,8±0,6**/#	32,0±0,4**/#
СЕКГ + омепразол	29,8±1,5	5,9±0,2	25,9±0,4	26,4±0,4	30,8±0,3

Примітки:

1. * – достовірність відносно інтактного контролю, $p < 0,05$;
2. ** – достовірність відносно контролю, $p < 0,05$;
3. # – достовірність відносно альтану, $p < 0,05$.

У щурів з виразкою шлунка, яким вводили препарат порівняння альтан, позитивні зміни щодо активності протеїназно-інгібіторної системи були менш вираженими. У шлунковому змиві спостерігали зниження ТПА та ЕПА в 1,4 та 1,5 рази відповідно, а рівень КСІ підвищився в 1,3 рази (табл. 4.7). При дослідженні супернатанту стравохідного відділу СОШ встановлено зменшення рівня ТПА та ЕПА порівняно з контрольною патологією в 1,4 та

1,8 рази відповідно (табл. 4.5, 4.6), в той час як рівень КСІ підвищився в 2,2 рази (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Вплив СЕКГ на рівень кислотостабільних інгібіторів при експериментальній гастральній виразці у щурів ($X \pm SX$, $n=8$)

Умови досліджу/ Відділи ШКТ	Кислотостабільні інгібітори (мО/мг)				
	Шлунко-вий змив	Супернатант стравохідного відділу СОШ	Супернатант фундального відділу СОШ	Змив тонкої кишки	Супернатант слизової оболонки тонкої кишки
Інтактний контроль	9,1±1,2	16,7±1,0	21,1±0,6	13,9±0,7	27,6±0,4
Контроль	4,6±0,6*	5,9±0,3*	4,6±0,8*	5,0±0,6*	18,0±0,2*
СЕКГ, 50 мг/кг	7,6±0,2**/#	14,3±0,4**/#	16,8±0,6**/#	10,6±0,5**/#	23,6±0,3**/#
Альтан, 1 мг/кг	6,2±0,3**/**	13,2±0,3**/**	12,7±0,4**	8,0±0,3**/**	21,8±0,3**/**
Омепразол, 25 мг/кг	8,7±0,2**/#	15,9±0,5**/#	19,1±0,4**/#	12,1±0,4**/#	25,0±0,6**/**/#
СЕКГ + омепразол	8,9±1,2	17,1±0,9	20,6±0,5	14,5±0,2	26,4±0,2

Примітки:

1. * – достовірність відносно інтактного контролю, $p<0,05$;
2. ** – достовірність відносно контролю, $p<0,05$;
3. # – достовірність відносно альтану, $p<0,05$.

Рівень ТПА та ЕПА в супернатанті фундального відділу знизився в 1,5 та 1,7 рази відповідно порівняно з виразкою шлунка (табл. 4.5, 4.6).

Вміст КСІ у супернатанті фундального відділу підвищився в 2,8 рази. В кишковому змиві ТПА та ЕПА знизилися в 1,4 та 1,1 рази порівняно з патологією (табл. 4.5, 4.6), а рівень КСІ збільшився в 1,6 рази (табл. 4.7). При дослідженні супернатанту слизової оболонки тонкої кишки, рівень ТПА та ЕПА знизилися в 1,2 та 1,1 рази відповідно, вміст КСІ підвищився в 1,2 рази (табл. 4.7).

При лікуванні гострого виразкового ушкодження шлунку омепразолом у шлунковому змиві спостерігали зниження ЕПА та ТПА в 2,3 та 2,2 рази відповідно (табл. 4.5, 4.6), а рівень КСІ підвищився в 1,9 рази (табл. 4.7). При дослідженні супернатанту стравохідного відділу СОШ встановлено зменшення рівня ЕПА та ТПА порівняно з контрольною патологією в 2,4 та 1,6 рази відповідно, в той час як рівень КСІ підвищився в 2,7 рази (табл. 4.7). Рівень ЕПА та ТПА в супернатанті фундального відділу знизився в 1,9 рази порівняно з виразкою шлунка. Вміст КСІ у супернатанті фундального відділу підвищився в 4,1 рази. В кишковому змиві ЕПА та ТПА знизилися в 1,2 та 1,5 рази порівняно з патологією, а рівень КСІ збільшився в 2,4 рази. При дослідженні супернатанту слизової оболонки тонкої кишки, рівень ЕПА та ТПА знизилися в 1,2 рази, вміст КСІ підвищився в 1,4 рази (табл. 4.7).

При лікуванні гострого виразкового ураження шлунка комбінацією СЕКГ з омепразолом у всіх досліджуваних відділах ШКТ рівень трипсиноподібної та еластазоподібної активності вірогідно не відрізнявся від показників ІК, в той час як активність кислотостабільних інгібіторів підвищилася та дорівнювала відповідним показникам інтактних щурів (табл. 4.7).

Таким чином, при гострій спирто-преднізолоновій виразці шлунка спостерігалася підвищення рівня трипсиноподібної і еластазоподібної активності шлункового соку, а активність кислотостабільних інгібіторів, які в нормі пригнічують ферментативну активність протеїназ, знижувалася. Це свідчило про участь неспецифічних протеїназ і їх інгібіторів у механізмах деструкції слизової оболонки шлунка і патогенетичну значимість їх активації при даному патологічному стані.

4.1.3. Вплив СЕКГ на структурні компоненти клітин слизової оболонки шлунка у щурів

Провідну роль в ініціації виразки відіграє порушення фізико-хімічних і біохімічних процесів на рівні епітеліальних клітин СОШ. Білки та ліпіди є

основними структурними компонентами клітин, які виконують провідну роль у клітинному метаболізмі та відіграють першорядну роль в здійсненні рецепції, загальної регуляції внутрішньоклітинних процесів. В основі порушення структури клітин лежить складний комплекс взаємозв'язаних і взаємозумовлених процесів, що охоплюють як білкову, так і ліпідну фази. Зрозуміло, що зміна в'язкості ліпідів клітин визначає структурну лабільність білків [193]. Тому дослідження впливу СЕКГ на білковий і ліпідний склад клітин СОШ при гострій спирто-преднізолоновій виразці шлунка став наступним етапом нашої роботи.

Аналіз результатів експерименту при вивченні білкового складу клітин СОШ тварин з виразками шлунка показав, що загальний склад білків змінювався порівняно з інтактними щурами. Так, спостерігалось зникнення фракцій білків з молекулярними масами 72, 89, 95 та 99 кДа.

Отримані результати свідчили про деградацію високомолекулярних білків у клітинах СОШ при виразці, що призводило до порушення регенераційної здатності слизової оболонки. Після введення СЕКГ встановлено статистично достовірне відновлення білків з молекулярною масою 89, 95 та 99 кДа у загальній фракції клітин СОШ. При цьому білок з молекулярною масою 72 кДа не відновлювався. На відміну від експериментальної моделі виразки, при введенні СЕКГ зникали молекулярні білки з масою 19 кДа, разом з цим виникала нова група білків з молекулярною масою 36 кДа. Утворення нової фракції білків при введенні екстракту капусти, на нашу думку, пов'язано зі включенням допоміжних механізмів, які прискорюють репаративну регенерацію клітин СОШ. Вірогідно, препарат сприяє виникненню регуляторних стимулів, які викликають відкриття певних генів та відповідно синтез нових білків.

Основним структурним компонентом біомембран клітин є холестерол та фосфоліпіди. Холестерол контролює упакування та рухливість жирнокислотних ланцюгів в фосфоліпідах, а це визначає вибірккову проникність мембран [193]. Ми провели комплексне вивчення ліпідного

складу клітин СОШ: вмісту фракцій нейтральних ліпідів і фосфоліпідів при формуванні експериментальної виразки шлунка. Проведеними дослідженнями встановлено, що при виразці виникають різнонаправлені зміни вмісту ліпідів, що підтверджує участь ліпідного обміну в розвитку метаболічних порушень при цій патології. Так, встановлено зниження вмісту холестеролу в 1,6 рази та триацилгліцеролу в 2,9 рази (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Вміст нейтральних ліпідів (Мкг/мг білка) в клітинах СОШ щурів при виразці шлунка на 16 добу експерименту ($X \pm S_x$, n=10)

Умови досліджу	Холестерол	Триацилгліцерол	Жирні кислоти
Інтактні щури	13,8 $\pm$ 0,7	461,3 $\pm$ 5,1	162,0 $\pm$ 2,3
Контроль	8,5 $\pm$ 0,4*	160,2 $\pm$ 3,4*	626,7 $\pm$ 4,8*
СЕКГ, 50 мг/кг	14,5 $\pm$ 0,8**	396,0 $\pm$ 3,9 ^{*/**}	274,0 $\pm$ 3,4 ^{*/**}

Примітки:

1. * – достовірність відносно інтактного контролю, $p < 0,05$;
2. ** – достовірність відносно контролю, $p < 0,05$.

Введення щурам СЕКГ призводило до нормалізації вмісту холестеролу до рівня інтактних тварин і підвищувало вміст триацилгліцеролу в 2,5 рази у порівнянні з контролем.

Дослідження фосфоліпідного складу клітин СОШ щурів на 16 добу експерименту показало зниження головних фракцій фосфоліпідів – фосфатидилінозиту (ФІ) і фосфатидилетаноламіну (ФЕА) в 2,5 та 2,6 рази відповідно (табл. 4.9), у цей же час вміст жирних кислот підвищувався в клітинах СОШ в 3,9 рази (табл. 4.8). Також в контролі було встановлено зростання вмісту лізофосфатидилхоліну (ЛФХ) в клітинах СОШ в 1,9 рази, що обумовлено активацією процесів пероксидації ліпідів.

Вміст фосфоліпідів (Мкг/мг) в клітинах СОШ щурів при виразці шлунка на 16 добу експерименту ($X \pm S_x$, n=10)

Умови досліджу	ЛФХ	ФІ	ФЕА
Інтактні щури	20,1±0,5	45,8±1,2	67,9±1,8
Контроль	37,8±0,9*	18,1±0,5*	25,8±1,2*
СЕКГ, 50 мг/кг	21,3±0,7**	31,2±0,6**/**	50,1±0,8**/**

Примітки:

1. * – достовірність відносно інтактного контролю, $p < 0,05$;
2. ** – достовірність відносно контролю, $p < 0,05$.

Введення СЕКГ приводило до зниження вмісту жирних кислот в 2,3 рази, ЛФХ в 1,8 рази та зростання вмісту ФІ і ФЕА в 1,7 і 1,9 рази відповідно у порівнянні з контрольними щурами.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що механізм репаративної дії СЕКГ при експериментальній виразці шлунка полягає в утворенні нової фракції білків з молекулярною масою 36 кДа та відновленні ліпідного складу клітин СОШ. Це супроводжувалося нормалізацією структурно-функціонального стану слизової оболонки за типом реституції – з повним відновленням слизової оболонки.

4.2 Вивчення противиразкової дії СЕКГ на моделі субхронічної аспіринової виразки шлунка у щурів у порівнянні з альтаном і омепразолом

Відомо, що експериментальна виразка шлунка, викликана АСК, за тривалістю і характером протікання являє собою субхронічне ураження СОШ і розглядається як модель виразки, що має клінічний аналог у людей, які вживають аспірин. АСК руйнує захисний шар слизу, пригнічує біосинтез глікопротеїдів, сприяє зворотній дифузії водневих іонів у товщу слизової

оболонки, що супроводжується місцевим виділенням гістаміну і порушенням цілісності капілярної стінки. Крім того, аспірин, як НПЗП, виявляє інгібуючий ефект у відношенні синтезу ульцеропротекторів-простагландинів групи Е [146]. На початковому етапі пошкодження шлунка АСК характеризується як гастрит «подразнення». Ці явища викликають фокальний некроз, як наслідок настає порушення захисно-бар'єрних властивостей слизової, злущування епітелію, і виникають масивні поля геморагічних ерозій і виразок [144]. Тому нами було проведене вивчення противиразкової активності СЕКГ на моделі аспіринової виразки шлунка.

Дослід проводили на 48 білих нелінійних щурах масою 180-200 г. Лабораторних тварин розподілили на 6 груп щурів по 8 тварин в кожній: 1-ша – інтактний контроль; 2-га – контрольна патологія; 3-тя – щури, яким вводили СЕКГ внутрішньошлунково у дозі 50 мг/кг; 4-та – щури, яким внутрішньошлунково вводили альтан у дозі 1,0 мг/кг; 5-та – щури, яким внутрішньошлунково вводили омепразол у дозі 2,5 мг/кг; 6-та – щури, яким сумісно вводили СЕКГ у дозі 50 мг/кг та омепразол у дозі 2,5 мг/кг. СЕКГ та препарати порівняння вводили одночасно з АСК 1 раз на день протягом 5 діб, починаючи з дня введення ульцерогенного агента.

При макроскопічному вивченні шлунків щурів з групи інтактного контролю патологічних змін СОШ знайдено не було. У групі контрольної патології на тлі введення АСК у 100% тварин спостерігали ураження слизової, які характеризувалися набряком, гіперемією, великими геморагічними ерозіями та виразками неправильної форми. Виразковий індекс склав 3,63 бали (табл. 4.10).

Уведення СЕКГ у дозі 50 мг/кг нівелювало ульцерогенну дію АСК та посилювало репаративні процеси у 50% щурів, що відображувалося зменшенням показника ступеня ураження СОШ, ВІ дорівнював 0,6. Аналогічний результат отриманий при вивченні ефекту препарату порівняння омепразолу, який виявляв подібну гастропротекторну дію (ВІ=0,7). Препарат порівняння альтан показав достовірно нижчу

противиразкову активність, проте відмінності між ним та омепразолом мали лише характер тенденції (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

**Вплив СЕКГ на стан слизової оболонки
шлунка щурів за умов експериментального ураження шлунка,
викликаного ацетилсаліциловою кислотою (n=8)**

Умови досліджу	Доза, мг/кг	Стан слизової оболонки шлунка			
		% тварин з виразками	Стан СОШ, бали	ВІ, бали	ПВА, %
Інтактний контроль	-	0 (0/8)	0±0	0	-
Контроль	-	100 (8/8)	3,63±0,26*	3,63	-
СЕКГ, 50 мг/кг	50	50 (4/8)	1,1±0,44**	0,6	83
Омепразол, 2,5 мг/кг	100	50 (4/8)	1,3±0,49**	0,7	81
СЕКГ, 50 мг/кг + Омепразол, 2,5 мг/кг	126	37,5 (3/8)	0,5±0,27**/Ω/#/Ψ	0,2	94
Альтан, 1 мг/кг		62,5 (5/8)	1,63±0,50**/Ω	1,0	72

Примітки:

1. * – відмінності статистично достовірні щодо значень інтактного контролю, $p < 0,05$;
2. ** – відмінності статистично достовірні щодо значень контролю, $p < 0,05$;
3. Ω – відмінності статистично достовірні щодо значень альтану, $p < 0,05$;
4. # – відмінності статистично достовірні щодо значень СЕКГ, $p < 0,05$;
5. Ψ – відмінності статистично достовірні щодо значень омепразолу, $p < 0,05$; n – кількість тварин у групі.

Слід зазначити, що інгібітори протонної помпи, які найчастіше використовують для профілактики НПЗП-гастропатій, в клінічних умовах не

у всіх хворих знижують ризик розвитку виразкових уражень, що підтверджено й нашими експериментальними даними [109, 137, 194, 226, 268, 269, 276].

В останні роки з метою зменшення ускладнень внаслідок прийому НПЗП пропонують поєднувати інгібітори протонної помпи з синтетичним аналогом простагландину E1 мізопростолом, застосування якого обмежується серйозними побічними реакціями (діарея, аритмія, бронхоспазм та ін.) та недостатньо вивченим мукопротектором ребаміпідом [259].

Вказане стало підґрунтям оцінки гастропротекторного ефекту комбінації СЕКГ з омепразолом, яка показала найвищу противиразкову активність 94 %. Ступінь ураження у тварин з видимими змінами стану СОШ (37,5 %) (табл. 4.10) характеризувався у 2-х щурів незначним набряком, гіперемією, й тільки у 1-го щура було виявлено 4 невеликих виразки.

Отже, результати проведеного експерименту свідчать, що на моделі АСК-гастропатії СЕКГ чинить виражену захисну дію на рівні омепразолу. Максимальну противиразкову активність проявляє комбінація СЕКГ з омепразолом, яка достовірно зменшує ризик розвитку пошкоджень СОШ та перевершує монотерапію СЕКГ, омепразолом та альтаном. Серед факторів гастропротекції значну роль відіграє достатня функціональна активність слизового шару, основним компонентом якого є слиз – мукоїдний секрет, що забезпечує захисну функцію слизового бар'єру [73, 80, 134, 279].

Для характеристики функціональної активності слизоутворюючих елементів шлунка оцінювали інтенсивність ШК-реакції у фундальній, препілоричній та пілоричній ділянках шлунка.

При постановці ШК-реакції на гістологічних зрізах фундального відділу інтактних тварин у апікальних відділах клітин покривного епітелію, цитоплазмі клітин ямкового епітелію та слизових клітинах залозистих трубок була виявлена значна кількість нейтральних мукополісахаридів (рис. 4.15а).

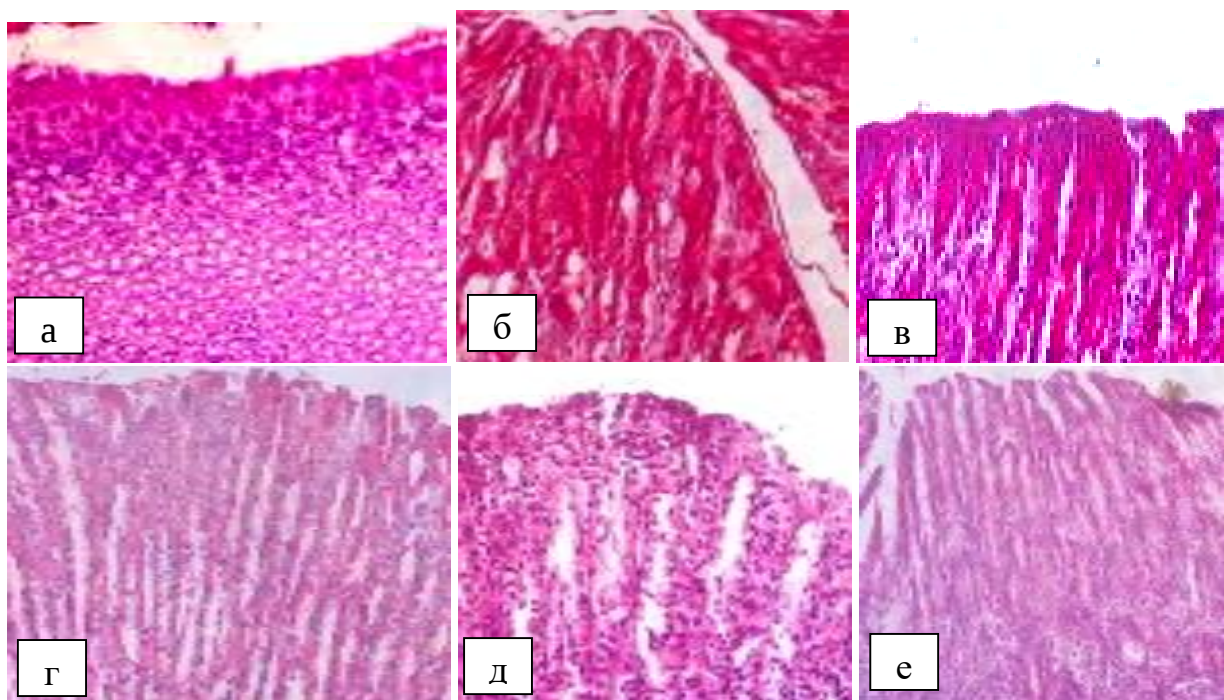


Рис. 4.15. Слизова оболонка шлунка інтактних щурів (а-в) та після впливу АСК (г-е): значний або достатній вміст ШПК-позитивного матеріалу у слизоутворюючих клітинах фундальної (а), препілоричної (б) та пілоричної (в) ділянки шлунка; відсутність або виразне зниження ШПК-позитивного матеріалу у клітинах поверхневого і ямкового епітелію фундального (г), препілоричного (д) і пілоричного (е) відділу (ШПК-реакція. x200).

Цитоплазма клітинних елементів препілоричної ділянки також багата ШПК-позитивним матеріалом (рис. 4.15б). У пілоричному відділі шлунка покривний епітелій більш високий, шлункові ямки більш глибокі і широкі.

Пілоричні залози розташовані доволі пухко, сполучнотканинні прошарки між ними більш виразні. Залозисті трубки вистелені одним шаром клітин, їх цитоплазма була виразно ШПК-позитивна, що свідчить про значний вміст в них мукоїдного секрету (рис. 4.15в).

У всіх щурів з АСК-індукованою гастропатією у досліджених відділах залозистого шлунка встановлено порушення слизоутворюючої функції покривно-ямкового епітелію. При постановці ШПК-реакції виявлено різке зменшення інтенсивності фарбування цитоплазми, вміст нейтральних мукополісахаридів нерівномірний і значно знижений. У сплюснених за

формою клітинах він практично відсутній, на ділянках з відносно збереженим епітелієм ШІК-позитивний матеріал займав лише крайові зони цитоплазми (рис. 4.15 г-е).

Таким чином, у тварин групи КП, яким вводили АСК, встановлено порушення захисного слизового бар'єру шлунка, що відповідає типовій мікроскопічній картині НПЗП-гастропатії.

Після введення СЕКГ у переважної більшості щурів секретотворення у клітинах покривно-ямкового епітелію на більшості ділянок СО наближалось до нормального, на обмежених ділянках зі сплюсненням клітин було незначно зменшеним (рис. 4.16 а-в).

За умови введення омепрозолу на тлі АСК спостерігали також позитивний вплив на стан СОШ щурів. При фарбуванні за методом ШІК інтенсивна реакція добре виявляється у епітеліальних клітинах поверхнево-ямкового епітелію на всіх досліджених ділянках СО без патологічних змін (рис. 4.16 г-е). Однак виразність її знижена у щурів з порушенням цілісності покривного епітелію.

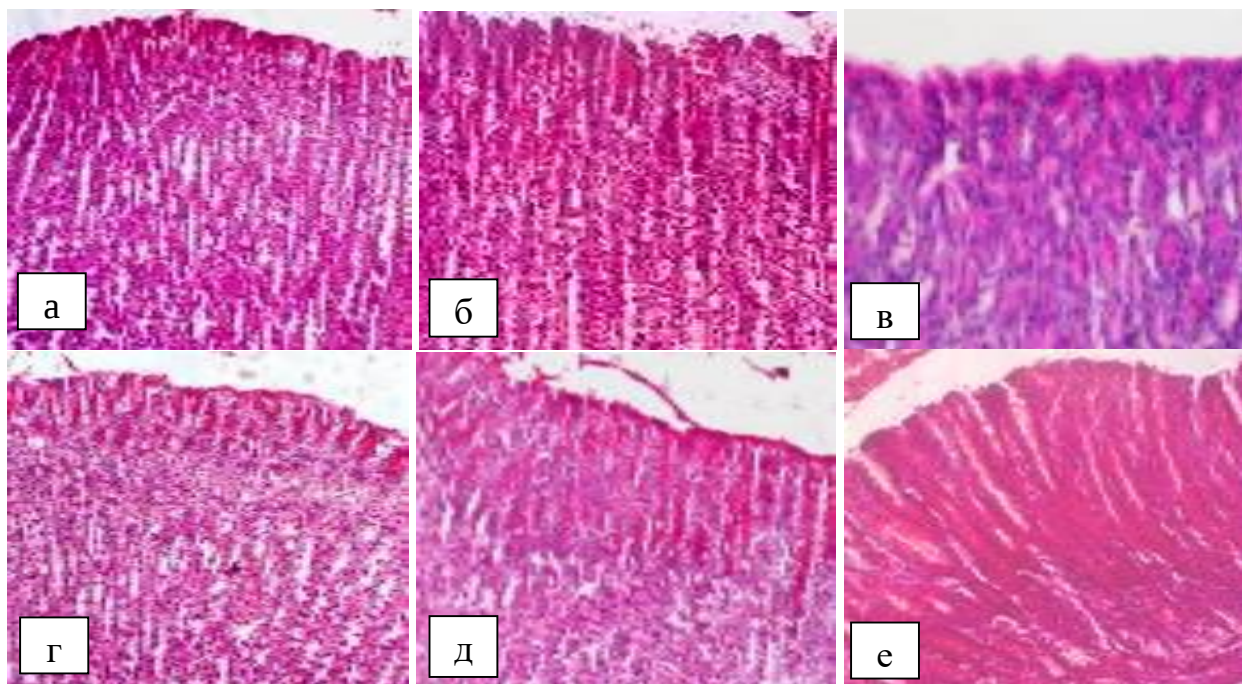


Рис. 4.16. Слизова оболонка шлунка щурів, яким на тлі АСК вводили екстракт капусти (а-в) та омепрозол (г-е): відновлення вмісту ШІК-

позитивного матеріалу у покривно-ямковому епітелію різних відділів – фундальному (а), препілоричному (б), пілоричному (в); нормальна інтенсивність ШІК-реакції у покривно-ямковому епітелію у фундальному (г), препілоричному (д) і пілоричному (е) відділах. ШІК-реакція. x200.

В деяких роботах висвітлюється ефективність інгібіторів протонної помпи при їх комбінованому застосуванні з мукопротекторами, хоча останні не є обов'язковими засобами профілактики та лікування виразкових пошкоджень шлунка.

За результатами нашого експерименту комбіноване введення СЕКГ та омепразолу на тлі АСК майже повністю відновлювало стан СОШ всіх щурів. Інтенсивність ШІК-реакції поверхнево-ямкового епітелію СО на всіх досліджених ділянках не змінювалася порівняно з ІК (рис. 4.17).

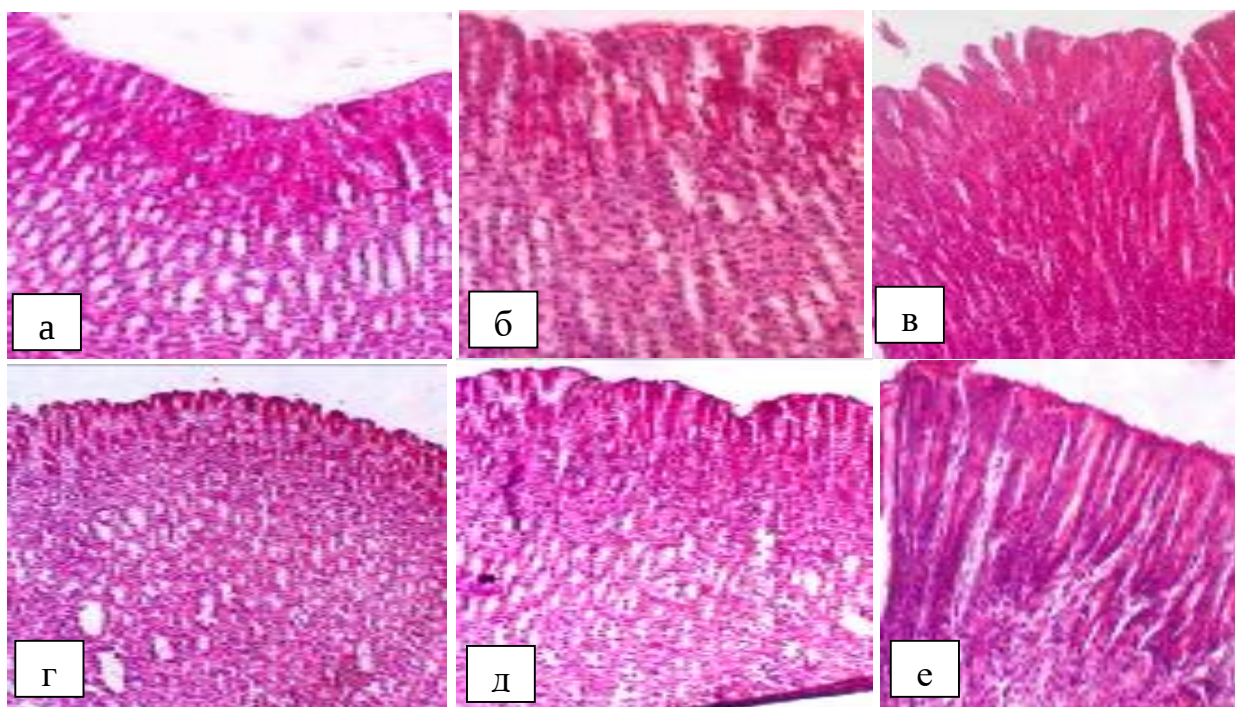


Рис. 4.17. Слизова оболонка шлунка щурів, яким на тлі АСК вводили комбінацію екстракт капусти+омепрозол (а-в) та альтан (г-е): відсутність змін у інтенсивності ШІК-реакції у покривно-ямковому епітелію у фундальному (а), препілоричному (б) і пілоричному (в) відділах; помірне підвищення інтенсивності ШІК-реакції у клітинах покривно-ямкового

епітелію у фундальному (г), препілоричному (д) і пілоричному (е) відділах. ШІК-реакція. $\times 200$.

Після введення на тлі АСК препарату порівняння альтану у всіх щурів ШІК-реакція на неушкоджених ділянках СО збільшена відносно контрольної патології (рис. 4.17 г-е), але, враховуючи, що ділянки з пошкодженням епітеліального покриву у цих щурів ще доволі об'ємні, можна говорити про недостатньо повне відновлення слизового бар'єру.

Напівкількісна оцінка стану СО залозистого відділу шлунка щурів підтвердила, що СЕКГ у дозі 50 мг/кг достовірно відновлював здатність покривних клітин епітелію до нормальної секреції нейтральних мукополісахаридів у СОШ тварин з АСК-гастропатією (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Вплив СЕКГ на функціональну активність слизоутворюючих елементів шлунка у щурів з ураженням ацетилсаліциловою кислотою, бали, Ме (LQ;UQ)

Умови досліджу	Потужність ШІК-реакції поза зон деструкцій
Інтактний контроль	3 (3;3)
Контроль	1(1;1)*
СЕКГ, 50 мг/кг	3(3;3)**
Омепрозол, 2,5 мг/кг	3(2;3)**
СЕКГ, 50 мг/кг +омепрозол, 2,5 мг/кг	3(3;3)**
Альтан, 1 мг/кг	3(2;3)**

Примітки

1. * – відмінності статистично достовірні щодо значень інтактного контролю, $p < 0,05$;
2. ** – відмінності статистично достовірні щодо значень контролю, $p < 0,05$; n – кількість тварин у групі.

За виразністю позитивного впливу на слизоутворюючу функцію клітин покривно-ямкового епітелію СОШ СЕКГ та його поєднання з омепразолом не тільки не поступалися інгібітору протонної помпи, а й дещо його перевершували.

Аналіз отриманих даних дозволяє зробити висновок про те, одним із механізмів, який обумовлює виражену гастропротекторну дію СЕКГ при експериментальному субхронічному ураженні шлунка є його здатність посилювати слизоутворення клітинами покривно-ямкового епітелію шлунка.

Таким чином, результати досліджень засвідчили, що комбінована терапія СЕКГ та омепразолом достовірно посилювала противиразковий ефект порівняно з монотерапією кожного з препаратів. СЕКГ у дозі 50 мг/кг за гастропротективною дією значно перевершував другий препарат порівняння таблетки альтану. СЕКГ можна віднести до гастропротекторів ацетилсаліцилового ульцерогенезу, що дозволяє обґрунтувати можливість профілактичного застосування засобу при лікуванні НПЗП, а також у комплексній терапії пептичних виразок, викликаних аспірином.

4.3. Дослідження активності СЕКГ на моделі хронічної оцтової виразки шлунка у щурів

4.3.1. Вплив СЕКГ на макроскопічні, біохімічні та морфологічні показники стану слизової оболонки шлунка

Дана модель обрана з урахуванням її високої відтворюваності і відповідності виразці шлунка у людини. До виразкового процесу є залученими усі шари шлункової стінки, відзначається ексудація і лейкоцитарна інфільтрація слизового, підслизового і м'язового шарів шлунка поблизу виразки.

Піддослідні тварини були розподілені на 6 груп по 8 тварин у кожній: 1 група – інтактний контроль; 2 група – контрольна патологія; 3-6 – тварини,

яким на тлі модельної патології вводили СЕКГ у дозі 50 мг/кг; омепразол у дозі 2,5 мг/кг; СЕКГ у дозі 50 мг/кг сумісно з омепразолом у дозі 2,5 мг/кг; альтан у дозі 1 мг/кг.

Стан СОШ оцінювали за такими показниками: відсоток тварин з виразковими ураженнями СОШ, кількість і площа виразкових ушкоджень. У кожній групі розраховували виразковий індекс і противиразкову активність препаратів.

Виразковий дефект шлунка при ураженні оцтовою кислотою розвивався вже через 48 годин і являє собою велике кратероподібне ураження з грануляційним валом по периметру, яке тривалий час не загоюється.

За умови експериментальної хронічної ацетатної виразки у всіх щурів групи КП на 10-й день експерименту макроскопічно спостерігали набряклість, гіперемію СОШ, здуття шлунка, порушення складчастості, дрібні ерозії і одну глибоку виразку з вираженим запаленням у периульцерозній зоні, діаметр якої досягав 6-7 мм. У двох тварин виявлено пенетрацію виразки в печінку, що вказує на тяжкість відтвореного патологічного процесу. Середня площа виразкових дефектів склала $24,66 \pm 3,20$ мм², ВІ – 24,66 (табл. 4.12).

Уведення СЕКГ сприяло зменшенню виразності перебігу патологічного процесу, що характеризувалося відновленням складчатості СО та її кольору до рівня інтактних тварин, проте дещо зберігалось здуття шлунка. СЕКГ достовірно зменшував середню площу виразкових дефектів порівняно з групою КП у 2,2 рази, його ВІ та противиразкова активність склали 11,28 і 54,26% відповідно (табл. 4.12).

У групі тварин, що отримували препарат порівняння омепразол, спостерігали зменшення апетиту порівняно з іншими піддослідними групами, що, можливо, зумовлено його антисекреторною дією. Макроскопічно СОШ характеризувалася помірною гіперемією та порушенням складчатості. Поряд з цим, під впливом омепразолу відмічали зменшення розміру виразок

порівняно з групою КП, подібно до дії СЕКГ, у 2,4 рази, противиразкова активність дорівнювала 54,62% (табл. 4.12). Отже, аналіз отриманих даних показав, що виразкозагоюючий ефект, виявлений при застосуванні СЕКГ, був рівноцінним дії інгібітора протонної помпи омепразолу.

Таблиця 4.12

Вплив СЕКГ на стан слизової оболонки шлунка щурів за умови експериментальної виразки шлунка, викликаної оцтовою кислотою ($X \pm Sx$, $n=8$)

Умови досліджу	Тварини з виразками, %	Середня площа виразок, мм ²	ВІ, у.о.	ПВА, %
Інтактний контроль	0	0	—	—
Контроль	100	24,66 $\pm$ 3,20*	24,66	—
СЕКГ, 50 мг/кг	100	11,28 $\pm$ 1,12**/a/#	11,28	54,26
Омепразол, 2,5 мг/кг	100	11,19 $\pm$ 1,56**/a/#	11,19	54,62
Альтан, 1 мг/кг	100	16,01 $\pm$ 1,60**/#	16,01	35,08
СЕКГ, 50 мг/кг + Омепразол, 2,5 мг/кг	100	6,72 $\pm$ 1,07**/a	6,72	72,75

Примітки:

1. * – відмінності статистично достовірні щодо значень інтактного контролю, $p < 0,05$;
2. ** – відмінності статистично достовірні щодо значень контролю, $p < 0,05$;
3. a – відмінності статистично достовірні щодо значень альтану, $p < 0,05$;
4. # – відмінності статистично достовірні щодо значень СЕКГ+омепразол, $p < 0,05$.

На фоні застосування рослинного противиразкового засобу альтану зберігалася виражена гіперемія та набряклість СОШ, зміни її складчатості та

здуття. Альтан виявив слабку противиразкову дію на рівні 35,08%, за ефективністю достовірно поступався досліджуваним СЕКГ та омепразолу в 1,4 рази (табл. 4.12).

Слід зазначити, що найбільш поширеними засобами терапії патологій шлунка і дванадцятипалої кишки є антациди і антисекреторні засоби, які включають селективні і неселективні холіноблокатори, антагоністи H_2 рецепторів гістаміну та інгібітори протонної помпи [110, 139, 149, 155, 170, 196, 200, 203, 210, 217, 222, 229, 234, 243, 246, 248, 250, 251, 252, 253, 260]. Останні, окрім зменшення агресивних властивостей шлункового соку, не володіють вірогідно доведеною здатністю стимулювати захисні механізми СОШ, а тривале лікування цими препаратами пов'язане з побічними ефектами та слабким загоюванням виразок, що призводить до їх рецидивування

Номенклатура гастропротекторів, до яких відносяться репаранти, цитопротектори та антиоксиданти, представлена декількома препаратами, призначення їх також обмежене побічними реакціями.

Тому, за умови відсутності інфікування *Helicobacter pylori* при ВХШ та ВХДПК, доцільним є комбіноване застосування вищевказаних препаратів та засобів природного походження, які, завдяки багатоконпонентному складу, чинять противиразкову дію, впливаючи на різні механізми порушення цілісності СО.

В нашому експерименті сумісне лікування СЕКГ та омепразолом протягом 10-ти днів призводило до значного достовірного зменшення середньої площі виразкових дефектів у 3,7 рази порівняно з КП. Досліджувана комбінація засобів за активністю перевершувала на 34 % та 33 % СЕКГ та омепразол відповідно, й на 107 % була ефективнішою за препарат порівняння альтан. Про переваги поєднаної терапії свідчили й такі макроскопічні ознаки, як відсутність здуття та гіперемії, нормальна складчастість СОШ.

Таким чином, отримані результати свідчать про виражену противиразкову дію СЕКГ на моделі експериментальної хронічної ацетатної виразки на рівні омепразолу. Максимальна противиразкова активність встановлена при застосуванні комбінації СЕКГ з омепразолом, яка за виразкозагоюючим ефектом перевершує монотерапію СЕКГ, омепразолом та альтаном.

4.3.2 Вплив СЕКГ на нуклеїновий обмін в слизовій оболонці шлунка

Для з'ясування можливого механізму дії СЕКГ вивчали його вплив на синтетичні процеси за вмістом РНК і ДНК в гомогенатах СОШ спектрофотометричним методом за допомогою реакції з хлорною кислотою [119].

Репаративна регенерація є компонентом адаптивної тканинної реакції, в умовах порушення репаративних потенцій СО розвиваються хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту. Оскільки, остаточною метою противиразкової терапії є загоювання виразкового дефекту, а основу цього процесу складає репаративна регенерація, представляло інтерес дослідити репаративні властивості СЕКГ. В нашому експерименті вплив СЕКГ і препаратів порівняння на синтетичні процеси в умовах виразкового ураження визначали за вмістом РНК і ДНК в СОШ.

Як показало проведене дослідження, вміст нуклеїнових кислот у гомогенаті СОШ тварин групи контрольної патології вірогідно знижувався порівняно з інтактними тваринами (табл. 4.13).

Усі досліджувані препарати вірогідно активізували репаративні процеси на внутрішньоклітинному рівні, що проявилось підвищенням рівня РНК та ДНК порівняно з контрольною патологією та інтактним контролем, окрім препарату порівняння альтану, на тлі якого відбувалося достовірне зростання лише вмісту РНК (табл. 4.13).

Вплив СЕКГ на нуклеїновий обмін за умови експериментальної виразки шлунка, викликаної оцтовою кислотою ($X \pm S_x$, $n=8$)

Умови досліджу	Вміст нуклеїнових кислот у гомогенаті слизової шлунка, мкг/мл	
	РНК	ДНК
Інтактний контроль	4,15±0,23	1,67±0,07
Контроль	2,14±0,16*	0,52±0,09*
СЕКГ, 50 мг/кг	5,97±0,16**/a/#	1,26±0,10**/a
Омепразол, 2,5 мг/кг	5,35±0,15**/a/#	1,37±0,08**/a
Альтан, 1 мг/кг	3,43±0,19**/#	0,74±0,07#
СЕКГ, 50 мг/кг + Омепразол, 2,5 мг/кг	6,78±0,18**/a	1,49±0,09**/a

Примітки:

1. * – відмінності статистично достовірні щодо значень інтактного контролю, $p < 0,05$;
2. ** – відмінності статистично достовірні щодо значень контролю, $p < 0,05$;
3. а – відмінності статистично достовірні щодо значень альтану, $p < 0,05$;
4. # – відмінності статистично достовірні щодо значень СЕКГ+омепразол, $p < 0,05$.

Отримані результати узгоджуються з даними літератури щодо проліферації клітин ділянки країв виразки та посилення синтезу нуклеїнових кислот під час загоєння виразкових пошкоджень СОШ [13].

Під впливом СЕКГ вміст РНК та ДНК в СО вірогідно підвищувався у 2,8 та 2,4 рази відповідно на однаковому рівні з інгібітором протонної помпи омепразолом. За здатністю активізувати синтетичні процеси СЕКГ та

омепразол достовірно переважали рослинний противиразковий препарат альтан.

Найвиразніший ефект посилення репаративних процесів встановлено при сумісному застосуванні СЕКГ та омепразолу, що виявлялося достовірним підвищенням вмісту РНК і ДНК у СОШ у 3,2 і 2,9 рази відповідно. Вказана комбінація за збільшенням рівня РНК перевершувала СЕКГ, омепразол та альтан на 13,6%, 26,7% та 97,7% відповідно, й була ефективнішою за досліджувані засоби за підвищенням ДНК – на 18,3%, 8,8% та 101,4% 107% відповідно.

Отже, наведені дані свідчать про те, що у механізмі противиразкової дії СЕКГ, ймовірно, завдяки його вираженим антиоксидантним властивостям, присутній вплив на синтетичні процеси, що забезпечує противиразкову дію.

4.4 Вплив СЕКГ на секреторну функцію шлунка

При вивченні фармакологічних речовин, що пропонуються як противиразкові засоби, передбачене вивчення їхньої дії на секреторну функцію шлунково-кишкового тракту [144].

Вплив СЕКГ на секреторну функцію шлунка вивчали за показниками: загальний об'єм шлункового соку; загальна, вільна та зв'язана кислотності.

Для даного дослідження ми розподілили 12 нелінійних щурів обох статей на 2 групи порівну: 1-ша група – інтактний контроль, 2-га – тварини, які отримували СЕКГ в дозі 50 мг/кг.

Результати експерименту наведені у таблиці 4.14.

В результаті експерименту встановлено, що за 4 години досліду під впливом екстракту секреція шлункового соку підвищилася на 9,6 % відносно групи інтактних тварин. Загальна, вільна та зв'язана кислотності підвищилися на 10,2 %, 13,5 % і 6,5 % відповідно, але зміни величин виявилися статистично недостовірними ($p > 0,05$).

Вплив СЕКГ на секреторну функцію шлунка інтактних тварин
($\bar{X} \pm S_x$, n = 6)

Умови дослідів	Секреція шлункового соку, мл/100г маси тварини	Загальна кислотність, мл 0,1н NaOH/100 мл шлункового соку	Вільна кислотність, мл 0,1н NaOH/100 мл шлункового соку	Зв'язана кислотність, мл 0,1н NaOH/100 мл шлункового соку
Інтактний контроль	$1,14 \pm 0,1$	$131,2 \pm 4,5$	$69,5 \pm 3,6$	$61,7 \pm 2,1$
СЕКГ	$1,25 \pm 0,1^*$	$144,6 \pm 3,2^*$	$78,9 \pm 1,5^*$	$65,7 \pm 1,8^*$

Примітка. * – $p > 0,05$ відносно інтактного контролю.

Таким чином, можна стверджувати, що застосування СЕКГ достовірно не стимулює кислотоутворювальну функцію шлунка.

4.5 Вплив СЕКГ на моторно-евакуаторну функцію кишечника

Рухово-евакуаторні розлади шлунка та ДПК відіграють істотну роль у генезі багатьох захворювань ШКТ. Вони здатні виступати як у ролі провідного патогенетичного фактора (невиразкова диспепсія, дуоденостаз, пілороспазм і т.д.), так і у вигляді супутніх порушень, які можуть посилювати дію інших агресивних факторів (соляної і жовчних кислот, зниження захисних властивостей слизової оболонки) [129].

В даному експерименті ми вивчали вплив СЕКГ на моторно-евакуаторну функцію кишечника інтактних мишей, який оцінювали в абсолютній і відносній величинах за довжиною шляху, пройденого по кишечнику контрастною речовиною за певний проміжок часу, що розраховували за формулою 2.13, порівняно з інтактним контролем.

18 білих нелінійних мишей обох статей було розділено на 3 групи порівню: 1-ша – інтактний контроль, 2-га – тварини, які отримували екстракт капусти городньої (дозою 50 мг/кг), 3-тя – препарат порівняння - альтан у дозі 1 мг/кг.

Результати експерименту наведені в таблиці 4.15.

Таблиця 4.15

**Вплив СЕКГ на моторно-евакуаторну функцію кишечника
інтактних тварин ($X \pm S_x$, $n = 6$)**

Умови досліджу	Абсолютна довжина кишечника, Дкз, см, $X \pm S_x$	Довжина кишечника, пройдена контрастною речовиною	
		Дпкр, см, $X \pm S_x$	X, %
Інтактний контроль	$55,2 \pm 0,9$	$33,5 \pm 0,7 *$	60,7
СЕКГ, 50 мг/кг	$54,9 \pm 1,1$	$50,6 \pm 0,7 *$	92,2
Альтан, 1 мг/кг	$55,1 \pm 0,8$	$40,1 \pm 0,5$	72,8

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно інтактного контролю.

В результаті експерименту було встановлено, що сила перистальтики кишечника у тварин під дією екстракту капусти городньої достовірно збільшилася в порівнянні з контролем в 1,5 рази, а з препаратом порівняння в 1,3 рази, тобто покращала моторика і перистальтика кишечника. Посилення рухової активності ШКТ можна пояснити достатнім вмістом іонів натрію і калію, які беруть участь в транспорті мінеральних речовин і води через мембрану клітин, і іонів кальцію, які обумовлюють рухову активність мускулатури, а також вмістом летких сірковмісних сполук, що чинять подразнюючу дію на слизову оболонку ШКТ.

Висновки до розділу 4

Проведено дослідження специфічної фармакологічної активності СЕКГ при гострих, підгострих і хронічних експериментальних моделях виразок шлунка у щурів. У результаті експерименту встановлено, що на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка лікувально-профілактичне застосування СЕКГ чинило противиразкову активність 96,5 % що перевершувало активність препарату порівняння альтану – 78,6 %.

Моделювання гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка в щурів супроводжується активацією системи гідролізу, що проявляється збільшенням трипсиноподібних і еластазоподібних протеїназ і зниженням місцевого антипротеїназного потенціалу гастродуоденальної зони. Введення СЕКГ призводило до зниження активності місцевих неспецифічних протеолітичних ферментів та активації інгібіторів протеїназ СОШ та дванадцятипалої кишки, що перевищувало активність альтану. Під впливом комбінованого застосування СЕКГ та омепразолу спостерігалась повна нормалізація стану місцевого неспецифічного протеїназ-інгібіторного потенціалу гастродуоденальної зони.

СЕКГ при гострому виразковому ураженні шлунка сприяє процесам регенерації білків та ліпідів в клітинах слизової оболонки шлунка, що призводить до відновлення структурно-функціонального стану СОШ.

На моделі АСК-гастропатії досліди показали, що СЕКГ має ПВА, знижує набряк і запалення СОШ, пошкодження якої зменшується у 3,3 разів у порівнянні з контролем. За ПВА досліджуваний СЕКГ (83%) та омепразол (81%) майже рівні, а гастропротекторна дія альтану на 11% поступається СЕКГ. Максимальну противиразкову активність проявляє комбінація СЕКГ з омепразолом (94%), яка достовірно зменшує ризик розвитку пошкоджень СОШ та перевершує монотерапію СЕКГ, омепразолом та альтаном.

На моделі ураження шлунка, викликаного оцтовою кислотою встановлена виражена противиразкова активність СЕКГ на рівні омепразолу.

Максимальна противиразкова дія виявлена при застосуванні комбінації СЕКГ з омепразолом, яка за виразкозагоюючим ефектом перевершує монотерапію СЕКГ, омепразолом та альтаном. Механізм противиразкової дії СЕКГ полягає у посиленні репаративних процесів у СОШ. Під впливом СЕКГ вміст РНК та ДНК в СО вірогідно підвищувався у 2,8 та 2,4 рази відповідно на однаковому рівні з омепразолом. За здатністю активізувати синтетичні процеси СЕКГ та омепразол достовірно переважали рослинний противиразковий препарат альтан.

Найвиразніший ефект посилення репаративних процесів встановлено при сумісному застосуванні СЕКГ та омепразолу, що виявлялося достовірним підвищенням вмісту РНК і ДНК у СОШ у 3,2 і 2,9 рази відповідно порівняно з контролем. Вказана комбінація за збільшенням рівня РНК перевершувала СЕКГ, омепразол та альтан на 13,6 %, 26,7 % та 97,7 % відповідно, й була ефективнішою за досліджувані засоби за підвищенням ДНК – на 18,3 %, 8,8 % та 101,4 % 107 % відповідно.

Дослідження впливу СЕКГ на кислотоутворюючу функцію шлунка за показниками: загальний об'єм шлункового соку; загальна, вільна та зв'язана кислотність показали, що застосування СЕКГ достовірно не стимулює кислотоутворювальну функцію шлунка.

При дослідженні впливу СЕКГ на моторно-евакуаторну функцію шлунка і кишечника встановлено, що введення СЕКГ приводило до посилення рухової активності ШКТ в 1,5 рази, що перевершувало вплив на перистальтику ШКТ препарату порівняння – альтану.

Матеріали даного розділу використані при написанні наступних публікацій:

1. Кононенко Н. Н., Мирзалиев М. Т., Чикиткина В. В. Исследование противоязвенных свойств сухого экстракта капусты огородной на модели хронической ацетатной язвы желудка. *Norwegian Journal of development of the international science*. 2020. № 38. С. 49–53.

2. Mirzaliyev M., Kononenko N., Chikitkina V. Study of the antiulcer activity of dry extract of garden cabbage on a model of subchronic gastric ulcer. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2019. № 4 (20). С. 4–9.

3. Kononenko N., Mirzaliyev M., Chikitkina V. Influence of dry extract of brassica oleracea on the morphological structure of the gastric mucosa of rats during an experimental ulcer caused by alcohol-prednisolone mixture. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2019. № 3 (19). С. 30–41.

4. Кононенко Н. М., Мірзалієв М. Т., Чікіткіна В. В. Вплив сухого екстракту капусти городньої на місцевий неспецифічний протеїназ-інгібіторний потенціал слизової оболонки шлунка на моделі гострої виразки шлунка. *Фармацевтичний журнал*. 2019. Т.74, № 6. С. 77–84.

5. Kononenko N. M, Mirzaliyev M. T, Ostapets M. O. The effect of the Brassica oleracea extract on the structural components of mucous cells of the stomach in its ulcerative damage. *Вісник фармації*. 2018. № 1(93). С. 54–57.

6. Спосіб одержання засобу з протизапальною, противиразковою, репаративною дією: пат. на корисну модель №140984 UA / М.Т. Мірзалієв, М.М. Кузнецова, І.О. Журавель, Н.М. Кононенко, В.В. Чікіткіна Заявл. 26.12.2019. опубл. 10.03.2020. Бюл. №5.

7. Кононенко Н.М., Мірзалієв М.Т. Дослідження впливу екстракту капусти городньої на перистальтичну активність кишечника. *Ліки – людині: сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 14-15 березня 2019 р. Харків, 2019. С. 146-147.*

8. Кононенко Н.М., Мірзалієв М.Т. Вплив екстракту капусти городньої на секреторну функцію шлунка. *Ліки - людині: сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали II Міжнар. наук.- практ. конф., м. Харків, 28-29 березня 2018 р. Харків, 2018. С. 170–171.

9. Кононенко Н.М., Мірзалієв М.Т. Дослідження противиразкової дії екстракту капусти городньої на моделі хронічної виразки шлунка. *Advances*

of science: proceedings of articles the international scientific conference, Czech Republic, Karlovy Vary-Ukraine, Kyiv, 28 September 2018. С. 1693–1696.

10. Кононенко Н. М., Мірзалієв М. Т. Вплив сухого екстракту капусти городньої на моторно-евакуаторну функцію кишечника. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: матеріали І наук.- практ. Інтернет- конф. з між нар. участю, м. Харків, 18 жовтня 2018 р. Харків, 2018. С. 124–125.*

11. Кононенко Н. М., Мірзалієв М. Т. Експериментальне вивчення проти виразкової активності екстракту капусти городньої на моделі спирто-преднізолонової виразки шлунка в щурів. *Paragraphs in medicine: materials of the international scientific conference, Lublin Republic of Poland, 9 March 2017. С. 157-160.*

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ НЕШКІДЛИВОСТІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ КАПУСТИ ГОРОДНЬОЇ

Відомо, що дія лікарських засобів з високою біологічною активністю може супроводжуватись виникненням різних за проявом і ступенем тяжкості побічних реакцій. Тому необхідним є дослідження безпечності дії потенційних ліків [32]. Однією з вимог до потенційних лікарських засобів є оптимальне співвідношення між їхньою ефективністю дії та токсичністю. Небажані прояви дії слід враховувати не лише під час доклінічних випробувань, але й у процесі медичного застосування нових лікарських засобів. Вивчення біобезпечності потенційних ліків, зокрема гострої токсичності, є одним із обов'язкових етапів розробки нових лікарських препаратів [32]. Однією з найголовніших характеристик екстрактів лікарських рослин, які пропонують як перспективні для створення фармакологічних препаратів, поряд з високою фармакологічною активністю є їх безпечність. З метою оцінки співвідношення «ефективність – нешкідливість» для нового препарату, крім вивчення специфічної фармакологічної активності, необхідне проведення комплексу токсикологічних досліджень.

5.1. Визначення гострої токсичності СЕКГ

Дослідження, проведені на щурах, показали, що у тварин, яким внутрішньошлунково вводили СЕКГ у дозах 1000, 3000, 5000 мг/кг, протягом першої години після його введення ознаки занепокоєння, пригнічення локомодації та інтоксикації не спостерігали. Щури вільно переміщались по клітці, нормально реагували на подразнення. Всі тварини вижили.

У тварин четвертої групи, яким вводили СЕКГ у дозі 10000 мг/кг, у перші години спостерігалось незначне пригнічення рухової активності, відсутність апетиту, найжачення смуху. Всі перелічені ознаки зникали протягом доби. Усі тварини вижили. Стан тварин задовільний.

У тварин, які отримували СЕКГ у дозі 15000 мг/кг, протягом першої доби спостерігали: пригнічення рухової активності, відмову від корму, нерівну ходу, найжачений смух. Спостереження показали, що стан тварин нормалізувався протягом першої доби: відновилися апетит і рухова активність, хутро рівномірне. Усі тварини вижили. У цілому відмічається позитивна динаміка ваги протягом усього досліджу.

Таким чином, проведені дослідження дозволяють зробити висновок, що при внутрішньошлунковому введенні ЛД₅₀ перевищує 15000 мг/кг.

При подальшому вивченні гострої токсичності використовували внутрішньоочеревинний шлях введення СЕКГ.

Для орієнтовного визначення смертельних доз досліджуваний екстракт вводили в дозах 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000 мг/кг. Загибель тварин спостерігали в дозах, починаючи з 4000 мг/кг. Саме тому для визначення ЛД₅₀ відповідно до методики необхідно було провести дослідження, використовуючи ще декілька доз.

У дослідах на мишах було встановлено (табл. 5.1), що ЛД₅₀ знаходиться в інтервалі доз 4000-8000 мг/кг. ЛД₅₀ розраховували за найменшою дозою інтервалу згідно з методикою.

Встановлено, що ЛД₅₀ для мишей при внутрішньоочеревинному введенні становить $5667 \pm 387,8$ мг/кг.

Встановлено, що ЛД₅₀ для щурів при внутрішньоочеревинному введенні становить 5833 ± 417 мг/кг (табл. 5.2).

Для розрахунку коефіцієнта видової чутливості були використані отримані значення ЛД₅₀ для мишей і щурів.

При порівнянні результатів гострого досліджу на двох видах тварин миші проявляють більшу чутливість до СЕКГ, ніж щури. Це дає змогу вважати

допустимою екстраполяцію отриманих даних на більш високоорганізовані біоб'єкти, у тому числі і на людину.

Таблиця 5.1

**Дослідження гострої токсичності СЕКГ на мишах при
внутрішньоочеревинному введенні**

Доза, мг/кг	Кількість тварин	Ефект, який спостерігався: загинули / вижили	Терміни загибелі
2000	6	0/6	-
3000	6	0/6	-
4000	6	1/5	3-72
5000	6	2/4	3-72
6000	6	3/3	3-72
7000	6	5/1	3-72
8000	6	6/0	1-24

Таблиця 5.2

**Дослідження гострої токсичності СЕКГ на щурах при
внутрішньочеревному введенні**

Доза, мг/кг	Кількість тварин	Ефект, який спостерігався: летальність / кількість тварин	Терміни загибелі
2000	6	0/6	-
3000	6	0/6	-
4000	6	1/5	3-72
5000	6	2/4	3-72
6000	6	2/4	3-72
7000	6	3/3	3-72
8000	6	6/0	1-24

5.2. Вивчення місцевоподразнювальної дії СЕКГ

При вивченні специфічної токсичності необхідним є дослідження місцевоподразнювальної дії. СЕКГ містить комплекс поліфенольних сполук, органічні кислоти, які інколи можуть бути причиною подразнення.

Результати спостережень показали, що 0,5, 1 і 5% водний розчин СЕКГ не викликає реакції з боку слизової оболонки ока тварини. Офтальмологічний статус мурчаків був у нормі. Рогівка ока була гладенькою, прозорою, райдужка за кольором і рисунком не змінювалась, вираженість змін можна оцінити в 0 балів.

Отже, результати вивчення можливої місцевоподразнювальної дії свідчать про відсутність такої у досліджуваного екстракту в різних концентраціях при контакті зі слизовою оболонкою ока.

5.3. Дослідження алергізувальної дії СЕКГ

Оцінку алергізувальних властивостей СЕКГ проводили в тестах: *in vivo* - активна шкірна анафілаксія и кон'юнктивальна проба; *in vitro* - непряма дегрануляція опасистих клітин.

Під алергізувальними властивостями розуміють здатність тієї чи іншої речовини викликати при введенні в організм стан сенсibiliзації. В основі патогенезу найбільш важких алергічних ускладнень, що розвиваються за 1 типом гіперчутливості, лежить активація Th2 хелперів і продукція цитокінів IL-4, IL-5 і IL-13, з подальшим синтезом IgE-антитіл, що мають високу спорідненість до огрядних клітин і базофілів. Антиген вступає у взаємодію з фіксованими на огрядних клітинах IgE-антитілами, що призводить до активації клітин і секреції медіаторів алергії (гістаміну, серотоніну та ін.).

На моделі активної шкірної анафілаксії діаметр зафарбованої плями в місці внутрішньошкірної ін'єкції антигену є показником місцевої анафілактичної реакції. При введенні антигену утворюється комплекс

“антиген-антитіло”, що викликає вивільнення гістаміну з клітинних депо. Вплив гістаміну на стінки капілярів шкіри викликає різке збільшення їхньої проникності, що призводить до виходу барвника в прилеглі тканини. Чим більший діаметр плями, тим яскравіше виражена реакція.

В нашому експерименті тестування сенсibilізуючих властивостей СЕКГ показало, що діаметр та площа плям, що зафарбовані синім Еванса у групі тварин, яких сенсibilізували досліджуванним фітозасобом не відрізнялися від показників контрольних тварин (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Результати вивчення алергізуючої дії СЕКГ на моделі
активної шкірної анафілаксії ($X \pm S_x$, $n=6$)**

Умови досліджу	Площа зафарбованих плям, мм ²
Контроль	5,89±0,43
СЕКГ, 50 мг/кг, в/ш сенсibilізація	5,62±0,25

Отже, рослинний засіб СЕКГ в умовнотерапевтичній дозі з противиразкової активності 50 мг/кг не викликає анафілактогенної дії на моделі активної шкірної анафілаксії.

Опасисті клітини сполучної тканини відіграють роль клітин-мішеней в алергічних реакціях негайного типу. Дегрануляція цих клітин під дією комплексу алерген-антитіло призводить до наповнення організму біологічно активними речовинами, які обумовлюють клінічні прояви алергічної реакції.

Результати експерименту, що наведені в табл. 5.4, свідчать про відсутність алергізуючого впливу СЕКГ у реакції дегрануляції тучних клітин. В обох дослідних групах ПДОК не перевищував 0,2, що дозволяє вважати дану реакцію негативною.

Таблиця 5.4

**Результати вивчення алергізуючої дії СЕКГ за умови непрямой
дегрануляції опасистих клітин ($X \pm S_x$, n=6)**

Умови досліджу	ПДОК
Контроль	0,16±0,03
СЕКГ, 50 мг/кг, парентеральна сенсibiliзація	0,15±0,02

Кон'юнктивальна проба є відтворенням алергічної реакції на слизовій оболонці кон'юнктиви і рогівки. За умови введення розв'язувальної дози СЕКГ стан піддослідного ока через 15 хвилин, 24 та 48 годин повністю відповідав вихідному фізіологічному рівню та стану кон'юнктиви і рогівки контрольних несенсибилізованих тварин (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

**Результати вивчення алергізуючої дії СЕКГ у кон'юнктивальній пробі
($X \pm S_x$, n=6)**

Умови досліджу	Вираженість реакції, бал
Контроль	0,00±0,00
СЕКГ, 50 мг/кг, внутрішньошлункова сенсibiliзація	0,00±0,00

Таким чином, за результатами кон'юнктивального тесту СЕКГ не чинить алергізуючої дії.

Висновки до розділу 5

При вивченні гострої токсичності сухого екстракту капусти городньої при одноразовому внутрішньошлунковому введенні на двох видах тварин - мишах і щурах - було встановлено, що він має низьку токсичність. Визначити

ЛД₅₀ для досліджуваної субстанції при внутрішньошлунковому введенні не вдалося. ЛД₅₀ для мишей при внутрішньоочеревинному введенні становить $5667 \pm 387,8$ мг/кг, для щурів – 5833 ± 417 мг/кг.

Це дозволяє віднести сухий екстракт капусти городньої до VI класу токсичності «відносно нешкідливі» речовин за класифікацією К.К.Сидорова та не чинить місцевопоздразнювальної дії.

На моделі активної шкірної анафілаксії сухий екстракт капусти городньої не спричиняє вивільнення гістаміну, що свідчить про відсутність анафілактогенного ефекту.

В умовах *in vitro* в реакції дегрануляції опастистих клітин не виявлено змін показника дегрануляції порівняно з контролем, що свідчить про відсутність алергізувальних властивостей у сухого екстракту капусти городньої. СЕКГ не викликає змін у стані слизової оболонки і склери ока у кон'юнктивальному тесті.

Матеріали даного розділу використані при написанні наступних публікацій:

1. Kononenko N., Mirzaliev M., Chikitkina V. Study of allergenic properties of dry extract of cabbage garden. *Norwegian Journal of development of the international science*. 2020. № 48. С. 50-52.

2. Кононенко Н. Н., Мирзалиев М. Т., Чикиткина В. В. Исследование безвредности сухого экстракта капусты огородной. *Norwegian Journal of development of the international science*. 2020. № 46. С. 52-55.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Виразкова хвороба шлунка (ВХШ) та дванадцятипалої кишки (ВХДПК) на сьогодні залишається одним з найбільш поширених захворювань у клініці внутрішніх хвороб. Частота цього захворювання серед дорослого населення становить в різних країнах світу від 6 до 15% (в середньому 7-10%) [49, 66, 173]. В Україні частка ВХ шлунка та ДПК сягає 13,3 % випадків захворювань шлунково-кишкового тракту [27, 49, 54, 83]. Щорічно вперше вона діагностується у 70 тис. осіб, при цьому кожен другий лікується в стаціонарі.

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки має хронічний перебіг і часто супроводжується розвитком тяжких ускладнень (кровотечею, перфорацією, пенетрацією та ін.), які призводять до зниження якості життя пацієнтів та є основною причиною їх смертності. Слід відмітити і значні витрати, які супроводжують лікування як самих захворювань, так і їх ускладнень. Так, у Великобританії витрати на лікування виразкової хвороби становлять 1/3 всіх витрат охорони здоров'я на шлунково-кишкові захворювання. В Німеччині тільки на закупівлю антисекреторних препаратів витрачається щороку більше 500 млн євро [58, 61, 111, 215]. Враховуючи вищезазначене, можна стверджувати, що ВХШ та ВХДПК мають важливе медико-соціальне значення.

Відповідно до сучасних уявлень, патогенез ВХ у загальному вигляді зводиться до порушення рівноваги між факторами кислотно-пептичної агресії шлункового вмісту й елементами захисту слизової оболонки шлунка та ДПК [40, 58, 61, 111, 215]. До факторів агресії належать збільшення маси парієтальних клітин (часто спадково зумовлене), гіперпродукція гастрину, порушення нервової та гуморальної регуляції вироблення шлункової кислоти, підвищення вироблення пепсиногену та пепсину, порушення гастродуоденальної моторики, наявність у слизовій оболонці шлунка мікроорганізмів *H. pylori*. Важливе значення в ульцерогенезі має ослаблення факторів захисту: зниження вироблення та порушення якісного складу

шлункового слизу, зменшення секреції бікарбонатів, уповільнення процесів фізіологічної регенерації поверхневого епітелію, погіршення кровопостачання слизової оболонки шлунка, зниження вмісту простагландинів у стінці шлунка, в тому числі при прийомі НПЗП. У пацієнтів, які тривалий час приймають НПЗП, поширеність виразок шлунка та ДПК становить 10-20 і 2-5% відповідно. Прийом ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у низьких дозах у 2 рази збільшує ризик виникнення шлунково-кишкових кровотеч.

Для лікування ВХ використовують лікарські препарати наступних груп: засоби, які впливають на рівень інтрагастрального рН (антисекреторні, антацидні засоби); антихелікобактерні; засоби, що захищають та підвищують резистентність СОШ та ДПК (цитопротектори, репаранти, імуномодулятори); засоби, що нормалізують моторно-евакуаторну функцію шлунка та ДПК; психотропні препарати [143, 145, 169, 175, 179, 180, 192, 221, 284].

Такий арсенал противиразкових засобів обумовлений складністю патогенезу цих захворювань і необхідністю комбінованої фармакотерапії. Значна поширеність ВХ шлунка та ДПК, а також незадоволеність результатами лікування, що базується на пригніченні лише місцевих процесів виразкоутворення, таких як ацидопептичний фактор і хелікобактеріоз, обумовлюють пошук нових лікарських засобів противиразкової дії для альтернативного ефективного та безпечного лікування, що дозволяє вплинути як на місцеві, так і на системні механізми ульцерогенеза.

Доведено, що актуальним та патогенетично виправданим є застосування препаратів рослинного походження, які відрізняються різноспрямованістю дії та високою безпечністю при ВХ.

Одним із шляхів розширення номенклатури ЛЗ рослинного походження для лікування запально-деструктивних захворювань є подальше вивчення дії відомих лікарських рослин, що часто призначаються за обмеженими показаннями, хоча багато з них можуть мати більш широке клінічне

застосування. Капуста городня білоголова (*BRASSICAE oleraceae convar. capitatae var. albae*) широко використовується в усьому світі як овочева культура, народна медицина давно застосовує її у лікуванні різних захворювань, у тому числі й ШКТ.

До складу екстракту з листя капусти городньої (СЕКГ) входить комплекс БАР: флавоноїди, органічні кислоти, полісахариди, сірковмісні глікозиди – глікобрасидін, неоглікобрасидін, пектинові речовини, похідні гідроксикоричної кислоти, поліфеноли, кумарини, каротиноїди, сапоніни, а також специфічні БАР – метил-метіонін-сульфон, індол-3-карбінол, сірковмісні глікозиди (сульфорафан). Аналізуючи викладене можна зробити висновок, що БАР СЕКГ мають всі властивості, які необхідні для лікування ВХШ та ВХДПК. Сировинна база даної рослини в Україні велика, багатий комплекс біологічно активних речовин, що входять до її складу свідчать про актуальність пошуку та розробки нового фітопрепарату для лікування ВХШ та ДПК на основі капусти городньої, що дозволить розширити і оптимізувати фітотерапію виразкової хвороби [123, 151, 262].

Тому метою нашої роботи стало експериментальне обґрунтування доцільності застосування нового лікарського засобу на основі сухого екстракту з листя капусти городньої (СЕКГ) як гастропротекторного лікарського засобу при виразковій хворобі.

Для досягнення поставленої мети даної дисертаційної роботи нами був поетапно проведений комплекс фармакологічних досліджень, який включав вирішення таких завдань – як теоретичне обґрунтування доцільності створення нових лікарських препаратів на основі БАР капусти, а зокрема, для корекції захворювань ШКТ; проведення поглибленого вивчення противиразкової дії СЕКГ на моделях гострих і хронічних виразкових уражень СОШ у щурів, а також при НПЗП-гастропатії.

На першому етапі роботи проведені скринінгові дослідження протизапальної активності СЕКГ у діапазоні доз 30-60 мг/кг на моделях гострого ексудативного запалення, викликаного введенням карагеніну та

зимозану на щурах, у ході яких було здійснено порівняльне вивчення антиексудативних властивостей та визначення умовно-терапевтичної дози [32].

Найбільш виражену антиексудативну активність проявив СЕКГ у дозах 50 мг/кг та 60 мг/кг: антиексудативна активність протягом всього експерименту становила 42, 46, 45, 39 і 25% та 43, 45, 42, 38 і 25% відповідно, тобто збільшення дози не сприяло зростанню антиексудативного ефекту.

Експериментальні дані свідчать, що у діапазоні досліджуваних доз СЕКГ найбільший відсоток пригнічення розвитку карагенінового набряку у щурів спостерігався на 1, 2 та 3 години експерименту. Враховуючи, що в патогенезі розвитку карагенінового набряку стопи у щурів у перші 30-90 хвилин беруть участь гістамін і серотонін, в інтервалі між 1,5-2,5 годинами – кініни, а між 2,5-5 годинами – простагландини, а також динаміку антиексудативної активності СЕКГ на цій моделі, можна вважати, що в механізмі антиексудативної дії досліджуваного СЕКГ має місце гальмування таких біологічно активних речовин як гістамін, серотонін і кініни (брадикінін, калідин) та відсутність впливу на вивільнення простагландинів. Експериментальні дані свідчать, що у діапазоні досліджуваних доз СЕКБ найбільший відсоток пригнічення розвитку карагенінового набряку у щурів спостерігався під час використання досліджуваного фітоекстракту в дозі 50 мг/кг.

На моделі зимозанового набряку, у розвитку якого провідну роль відіграють лейкотрієни, доцільно було дослідити механізм протизапальної дії, що дозволяє визначити належність екстракту капусти до речовин-інгібіторів ліпооксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти.

На моделі зимозанового набряку у діапазоні досліджуваних доз найбільший відсоток пригнічення розвитку зимозанового набряку у щурів спостерігався під час використання досліджуваного фітоекстракту в дозі 50 мг/кг на 0,5 годині експерименту. Протизапальна активність екстракту не

поступалася активності альтау та перевищувала її через 30 хвилин після введення зимозану в 1,6 рази.

Високий рівень біологічної дії СЕКТ на зимозановій моделі запалення може бути пов'язаний із наявністю в його складі флавоноїдів, для яких є характерним антиліпооксигеназна активність. Флавоноїди гальмують процеси ПОЛ, які є однією з патогенетичних ланок запалення, і таким чином пригнічують перетворення арахідонової кислоти за ліпооксигеназним шляхом та відповідно – утворення лейкотрієнів.

Оскільки згідно з отриманими експериментальними даними СЕКТ виявив високий рівень антиексудативної дії на моделях карагенінового та зимозанового набряку у дозі 50 мг/кг, у подальшому доцільним було проведення експериментального вивчення фармакологічної (гастропротекторної) дії СЕКТ в дозі 50 мг/кг і вважати цю дозу умовно-терапевтичною.

Запалення завжди починається з ушкодження тканини – альтерації. Результати дослідження показали виражену антиальтеративну дію СЕКТ на моделі альтеративного запалення шкіри та підшкірної клітковини у щурів, про що свідчить достовірне прискорення швидкості загоєння та зменшення площі ран під впливом СЕКТ у дозі 50мг/кг з 4-го дня лікування (11 день експерименту). На 7-й день лікування швидкість загоєння ран у тварин, які отримували СЕКТ і препарат порівняння альтау, перевищувала швидкість загоєння ран у групі контрольної патології у 5,7 і 3,1 рази відповідно, на 13-й день лікування (20-й день досліду) – у 20 і 16 разів відповідно. На 17-й день лікування (24-й день досліду) та 19-й день лікування (26-й день досліду) в групах тварин, які отримували СЕКТ і альтау, відповідно, спостерігали повне загоєння виразкових дефектів у всіх дослідних тварин. У групі контролю повне загоєння відбулося на 28-й день експерименту.

Отже, результати вивчення лікувальної ефективності СЕКТ на моделі альтеративного запалення шкіри та підшкірної клітковини у щурів показали виражені антиальтеративні та ранозагоювальні властивості СЕКТ. За

швидкістю загоєння ран СЕКГ перевершує дію альтау на дев'яту добу лікування в 1,5 рази та на 5 днів скорочує термін загоєння ран у порівнянні з контролем.

Проліферація є завершальною фазою розвитку запалення, яка забезпечує репаративну регенерацію тканин на місці вогнища альтерації. У разі загибелі значної кількості клітин зона ушкодження заміщується сполучною тканиною з подальшим утворенням рубця. Однак інколи при великій проліферативній активності спостерігається надмірне утворення рубцевої тканини, яка може деформувати орган і порушувати його функцію. Зважаючи на це, було досліджено вплив СЕКГ на проліферативну фазу запалення.

Показано, що СЕКГ гальмував утворення гранульоми: маса сухої грануляційно-фіброзної тканини достовірно зменшилася на 29% в порівнянні з контролем. Слід зазначити, що екстракт купусти поступався за своєю ефективністю препарату порівняння – індометацину, який гальмував утворення гранульоми на 44%.

Утворення гранульоми супроводжувалося посиленням процесів перекисного окислення ліпідів. У тварин, яким протягом 12 днів вводили внутрішньошлунково СЕКГ в дозі 50 мг/кг в сироватці крові зменшувався рівень МДА в 1,4 рази та посилювалася активність СОД в 4 рази, що свідчить про виражені антиоксидантні властивості екстракту. Введення індометацину також сприяло поліпшенню антиоксидантного статусу крові: концентрація МДА знижувалася 1,5 рази, а активність СОД збільшувалася в 4,4 рази.

Отже, на моделі хронічного проліферативного запалення виявлена виражена антипроліферативна та антиоксидантна активність СЕКГ, але за антипроліферативною дією фітоекстракт в 1,2 рази поступається дії препарату порівняння - індометацину.

Перебіг виразкової хвороби характеризується наявністю больового синдрому, тому для препаратів, призначених для корекції запалення СОШ, важлива знеболювальна дія. Для вивчення механізмів периферичної анальгезивної дії СЕКГ використовували модель «оцтовокислих корчів». Біль,

викликаний внутрішньоочеревинним введенням хімічного подразника, пов'язаний з утворенням ендогенних кінінів, що прискорюють синтез простагландинів, і при їхньому комбінованому впливі настає порушення ноцицепторів. Про анальгезивну активність досліджуваного СЕКГ судили за його здатністю змінювати больову чутливість у мишей.

Встановлено, що СЕКГ проявляє помірну знеболюючу дію і зменшує сприйняття больових подразнень на 35% у порівнянні з тваринами контрольної групи. Препарат порівняння метамізол натрію зменшував чутливість ноцицепторів щодо хімічного подразника на 54%, а альтап – на 26%. Тобто, досліджуваний фітоекстракт перевершував за анальгетичною активністю рослинний препарат порівняння альтап в 1,3 рази, але поступався препарату порівняння - метамізол натрію. Це свідчить про те, що СЕКГ здатний пригнічувати больовий синдром за рахунок гальмування біохімічних альягенів (серотоніну, гістаміну, брадикініну) та простагландинів.

До хімічного складу СЕКГ входять глюкозинолати (сірковмісні тіоглікозиди) - сінігрін, глюкобрасицин, прогоітрин, глюконапін, неоглюкобрасицин, 4- метоксиглюкобрасицин, глюконаструційн. Глюкозинолати мають антиоксидантні властивості, пригнічують негативний вплив вільних радикалів на організм людини і зміцнюють імунну систему. Антиоксидантний ефект є одним із компонентів мембраностабілізуючої дії. Дослідження цієї активності СЕКГ на моделі спонтанного гемолізу еритроцитів виявило, мембраностабілізуючу дію СЕКГ на рівні 56%, яка за вираженістю не поступалася препарату порівняння альтапу (44%).

Сірковмісні глюкозинолати і сульфорафан СЕКГ мають ще одну надзвичайно важливу фармакологічну дію - антимікробну та бактерицидну проти *Helicobacter pylori*, яка відіграє найважливішу роль етіології майже всіх ПВШ і виразок ДПК.

Результати дослідження антимікробної активності показали, що штами мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Shigella dysenteriae* ATCC 231004, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 виявили

високу чутливість до дії СЕКГ (зона затримки росту перевищувала 27-32 мм). Одночасно ступінь чутливості *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 до СЕКГ та альтану була значно нижчою, про що свідчить менш виражена зона затримки росту (11,6 мм). Зона затримки росту діаметром 12,1-12,3 мм вказувала на низьку чутливість представників грибів роду *Candida* до досліджуваного екстракту та альтану.

Антимікробна активність є одним із позитивних критеріїв ефективності фармакотерапії ПВШ. Виходячи з вищевикладеного можна зробити висновок, що застосування СЕКГ дозволить знизити ризик виникнення інфекційного процесу, запобігти ускладненням та підвищити успішність терапії запальних захворювань СОШ.

Результати проведених досліджень дозволили встановити наявність у СЕКГ протизапальних, антипроліферативних, анагетичних, репаративних, мембраностабілізуючих, антиоксидантних і антимікробних властивостей, які зумовлені наявністю в його складі БАР.

Аналіз отриманих результатів дозволив визначити спектр фармакологічної дії СЕКГ як достатній, щоб забезпечити виражений позитивний лікувальний вплив на перебіг виразкової хвороби. Саме тому наступним етапом нашої роботи стало вивчення антиульцерової активності СЕКГ при гострих, підгострих і хронічних експериментальних моделях виразок шлунка у щурів [1].

У результаті експерименту встановлено, що на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка лікувально-профілактичне застосування СЕКГ чинило противиразкову активність 96,5% що перевершувало активність препарату порівняння альтану – 78,6%.

Моделювання гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка в щурів супроводжується активацією системи гідролізу, що проявляється збільшенням трипсиноподібних і еластазоподібних протеїназ і зниженням місцевого антипротеїназного потенціалу гастродуоденальної зони. Введення СЕКГ призводило до зниження активності місцевих неспецифічних

протеолітичних ферментів та активації інгібіторів протеїназ СОШ та дванадцятипалої кишки, що перевищувало активність альтану. Під впливом комбінованого застосування СЕКГ та омепразолу спостерігалась повна нормалізація стану місцевого неспецифічного протеїназ-інгібіторного потенціалу гастродуоденальної зони.

СЕКГ при гострому виразковому ураженні шлунка сприяє процесам регенерації білків та ліпідів в клітинах слизової оболонки шлунка, що призводить до відновлення структурно-функціонального стану СОШ.

З метою підтвердження доцільності застосування СЕКГ як коректора НПЗП-гастропатій, було виправданим обґрунтувати застосування цього препарату в терапії супроводу захворювань, що потребують застосування гастротоксичних ліків. Здавна відома велика кількість препаратів, здатних викликати ураження органів травлення, одними з яких є НПЗП [].

НПЗП й АСК інгібують циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) і знижують системну продукцію простагландинів. Окрім синтезу простагландинів, ЦОГ-1 забезпечує кровопостачання слизової оболонки шлунка та ДПК, стимулює утворення бікарбонатів, які виконують гастропротекторну та трофічну функції. За прийому НПЗП і блокади ЦОГ-1 ці функції порушуються, а синтез простагландинів пригнічується через зниження активності простагландинсинтетази, виснаження їх запасів у тканинах, унаслідок чого розвивається ятрогенна простагландинова недостатність. Пригнічення функції простагландинів призводить до гіперсекреції та підвищення ацидопептичної активності шлункового соку, наростання його агресивних властивостей, ослаблення захисних властивостей і пошкодження слизової оболонки шлунка та ДПК. При цьому знижуються всі три рівні захисту слизової оболонки шлунка (передепітеліальний, епітеліальний і постепітеліальний, представлений регіонарним кровопостачанням і мікроциркуляторним руслом), створюються умови для ерозивно-виразкового пошкодження слизової оболонки шлунка та ДПК. Деякі НПЗП мають здатність пригнічувати синтез оксиду азоту (NO), знижуючи активність

ферменту NO-синтетази, що призводить до порушення мікроциркуляції; це, своєю чергою, спричиняє пошкодження слизової оболонки шлунка та ДПК. Одночасно в разі прийому НПЗП знижується синтез ліпоксину, котрий чинить гастропротекторну дію, що також зумовлює пошкодження слизової оболонки шлунка та ДПК.

На моделі АСК-гастропатії досліди показали, що СЕКГ володіє ПВА, знижує набряк і запалення СОШ, пошкодження якої зменшується у 3,3 разів у порівнянні з контролем. За ПВА досліджуваний СЕКГ (83%) та омепразол (81%) майже рівні, а гастропротекторна дія альтану на 11% поступається СЕКГ. Максимальну противиразкову активність проявляє комбінація СЕКГ з омепразолом (94%), яка достовірно зменшує ризик розвитку пошкоджень СОШ та перевершує монотерапію СЕКГ, омепразолом та альтаном.

На моделі ураження шлунка, викликаного оцтовою кислотою встановлена виражена противиразкова активність СЕКГ на рівні омепразолу. Максимальна противиразкова дія виявлена при застосуванні комбінації СЕКГ з омепразолом, яка за виразкозагоюючим ефектом перевершує монотерапію СЕКГ, омепразолом та альтаном. Механізм противиразкової дії СЕКГ полягає у посиленні репаративних процесів у СОШ. Під впливом СЕКГ вміст РНК та ДНК в СО вірогідно підвищувався у 2,8 та 2,4 рази відповідно на однаковому рівні з омепразолом. За здатністю активізувати синтетичні процеси СЕКГ та омепразол достовірно переважали рослинний противиразковий препарат альтан.

Найвиразніший ефект посилення репаративних процесів встановлено при сумісному застосуванні СЕКГ та омепразолу, що виявлялося достовірним підвищенням вмісту РНК і ДНК у СОШ у 3,2 і 2,9 рази відповідно порівняно з контролем. Вказана комбінація за збільшенням рівня РНК перевершувала СЕКГ, омепразол та альтан на 13,6%, 26,7% та 97,7% відповідно, й була ефективнішою за досліджувані засоби за підвищенням ДНК – на 18,3%, 8,8% та 101,4% 107% відповідно.

Враховуючи те, що згідно з Методичними рекомендаціями Державного

експертного центру МОЗ України [32] кожен фармакологічний препарат, що вивчається як потенційний противиразковий засіб, повинен бути досліджений відносно дії на основні функціональні показники роботи ШКТ: моторику та секрецію, ми також вивчали дію СЕКГ на ці функції ШКТ. Цей бік фармакоди наміки противиразкових препаратів може сприяти реалізації їх основного фармакологічного ефекту або зумовлювати побічну дію майбутніх препаратів.

Вплив СЕКГ на секреторну функцію шлунка вивчали за показниками: загальний об'єм шлункового соку; загальна, вільна та зв'язана кислотності. В результаті експерименту встановлено, що за 4 години досліду під впливом екстракту секреція шлункового соку підвищилася на 9,6% відносно групи інтактних тварин. Загальна, вільна та зв'язана кислотності підвищилися на 10,2%, 13,5% і 6,5% відповідно, але зміни величин виявилися статистично недостовірними. Це дозволяє вважати, що застосування СЕКГ достовірно не стимулює кислотоутворювальну функцію шлунка.

Експериментальні дані впливу СЕКГ на рухову активність шлунка і кишечника свідчать про те, що сила перистальтики кишечника у тварин під дією екстракту достовірно збільшилася в порівнянні з контролем в 1,5 рази, а з препаратом порівняння в 1,3 рази, тобто покращала моторика і перистальтика кишечника. Посилення рухової активності ШКТ можна пояснити достатнім вмістом іонів натрію і калію, які беруть участь в транспорті мінеральних речовин і води через мембрану клітин, і іонів кальцію, які обумовлюють рухову активність мускулатури, а також вмістом летких сірковмісних сполук, що чинять подразнюючу дію на слизову оболонку ШКТ.

Вивчення біобезпечності потенційних ліків, зокрема дослідження гострої та специфічної (місцевоподразнювальної, алергизуючої) токсичної дії, є одним із обов'язкових етапів розробки нових лікарських препаратів.

При вивченні гострої токсичності сухого екстракту капусти городньої при одноразовому внутрішньошлунковому введенні на двох видах тварин -

мишах і щурах - було встановлено, що він має низьку токсичність. Визначити ЛД₅₀ для досліджуваної субстанції при внутрішньошлунковому введенні не вдалося. ЛД₅₀ для мишей при внутрішньоочеревинному введенні становить $5667 \pm 387,8$ мг/кг, для щурів - 5833 ± 417 мг/кг. Це дозволяє віднести СЕКГ до класу «відносно нешкідливих» речовин за класифікацією К.К. Сидорова. Результати вивчення місцевоподразливої дії свідчать про відсутність такої у СЕКГ в різних концентраціях при контакті зі слизовою оболонкою ока.

На моделі активної шкірної анафілаксії сухий екстракт капусти городньої не спричиняє вивільнення гістаміну, що свідчить про відсутність анафілактогенного ефекту. В умовах *in vitro* в реакції дегрануляції опасистих клітин не виявлено змін показника дегрануляції порівняно з контролем, що свідчить про відсутність алергізувальних властивостей у сухого екстракту капусти городньої. СЕКГ не викликає змін у стані слизової оболонки і склери ока у кон'юнктивальному тесті.

Таким чином, згідно з метою наших досліджень було проведено різнобічне експериментальне вивчення нового фармакологічного препарату – сухого екстракту капусти городньої. Нам вдалося довести наявність у фітоекстракту вираженої противиразкової активності, яка переважає таку рослинного референс-препарату – альтану та не поступається синтетичному референс-препарату – омепразолу. Згідно з отриманими даними найвищий показник противиразкової активності СЕКГ виявлений в дозі 50 мг/кг. Також слід врахувати, що найбільш оптимальним, за результатами наших експериментів, є лікувально-профілактичний режим введення екстракту. Одержані результати також можуть бути використані для введення СЕКГ в терапію супроводу для профілактики звизракувань СОШ при використанні НПЗП з ульцерогенним ефектом.

На підставі вищевикладеного можна стверджувати, що проведений комплекс доклінічних досліджень доводить повною мірою перспективність застосування СЕКГ для комплексної терапії виразкових уражень шлунка і корекції НПЗП-гастропатій.

ВИСНОВКИ

Виразкова хвороба на сьогодні посідає одне з провідних місць у загальній структурі патології людини. Противиразкові препарати, які застосовуються сьогодні, мають однобічну дію або є засобами синтетичного походження. Створенням препаратів рослинного походження або комбінованих лікарських засобів досягається зниження побічних ефектів лікування виразкової хвороби при збереженні високої терапевтичної активності засобу.

У дисертаційній роботі викладено результати різнобічного експериментального дослідження противиразкових властивостей СЕКГ, теоретично та експериментально обґрунтовано доцільність створення на його основі нового рослинного гастропротекторного препарату.

1. Скринінгові дослідження на моделі ексудативного карагенінового та зимозанового набряку дозволили визначити умовно-терапевтичну дозу СЕКГ – 50 мг/кг.

2. СЕКГ виявляє виражену антиексудативну активність на моделях гострого карагенінового та зимозанового набряку у щурів і за ефективністю перевищує в 1,6 рази альтан. СЕКГ виявляє мембраностабілізуючу (56 %) та антиоксидантну активність (вміст МДА знизився в 1,4 рази, активність СОД підвищилася в 4 рази відносно контролю, $p < 0,05$). СЕКГ виявляє помірні антипроліферативні властивості: маса сухої грануляційно-фіброзної тканини достовірно зменшилася на 23% і 29% відповідно в порівнянні з контролем, але поступається за своєю ефективністю препарату порівняння – індометацину, який гальмував утворення гранульоми на 44%. Найбільшу антимікробну активність СЕКГ показав відносно представників кишково-тифозної групи *E.coli*, *Sh. dysenteriae*. За анальгетичною активністю (35 %) СЕКГ у дозі 50 мг/кг перевершував альтан (26 %) в 1,3 рази, але поступався синтетичному препарату порівняння – метамізолу натрію.

3. На моделі гострої спирто-преднізолонової виразки шлунка лікувально-профілактичне застосування СЕКГ чинило противиразкову

активність 96,5 % що перевершувало активність препарату порівняння альтану – 78,6 %. Введення СЕКГ призводило до зниження активності місцевих неспецифічних протеолітичних ферментів та активації інгібіторів протеїназ СОШ та дванадцятипалої кишки, сприяло процесам регенерації білків та ліпідів в клітинах слизової оболонки шлунка, що призводить до відновлення структурно-функціонального стану СОШ.

4. На моделі АСК-гастропатії СЕКГ знижує набряк і запалення СОШ, пошкодження якої зменшується у 3,3 разів у порівнянні з контролем. За ПВА досліджуваний СЕКГ (83 %) та омепразол (81 %) майже рівні, а гастропротекторна дія альтану на 11 % поступається СЕКГ. Максимальну противиразкову активність проявляє комбінація СЕКГ з омепразолом (94%), яка достовірно зменшує ризик розвитку пошкоджень СОШ та перевершує монотерапію СЕКГ, омепразолом та альтаном.

5. На моделі хронічного ураження СОШ встановлена виражена противиразкова активність СЕКГ (54,26 %) на рівні омепразолу. Механізм противиразкової дії СЕКГ полягає у посиленні репаративних процесів у СОШ: вміст РНК та ДНК в СО вірогідно підвищувався у 2,8 та 2,4 рази відповідно на однаковому рівні з омепразолом. За здатністю активізувати синтетичні процеси СЕКГ та омепразол достовірно переважали рослинний противиразковий препарат альтан.

6. СЕКГ достовірно не впливає на показники секреторної функції шлунка ($p > 0,05$). При дослідженні впливу СЕКГ на моторно-евакуаторну функцію шлунка і кишечника експериментальні дані свідчать про те, що введення СЕКГ призводило до посилення рухової активності ШКТ в 1,5 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$) та в 1,3 рази в порівнянні з альтаном ($p < 0,05$).

7. СЕКГ не чинить місцевоподразнювальної та алергізувальної дії, а його LD_{50} при внутрішньочеревному шляху введення становить $5667 \pm 387,8$ мг/кг (для мишей) і 5833 ± 417 мг/кг (для щурів). Це відносить СЕКГ до класу «відносно нешкідливих» речовин за класифікацією

К.К.Сидорова.

8. Узагальнюючи отримані результати щодо фармакологічної активності сухого екстракту капусти городньої, враховуючи різноманітний вміст БАР та багату сировинну базу капусти городньої в Україні, вважається доцільним створення рослинного вітчизняного противиразкового засобу для оптимізації патогенетичної терапії пептичної виразки шлунка, що може бути внеском у програму імпортозаміщення лікарських засобів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдумаджидов А. А. Функциональные желудочно-кишечные расстройства. *Современные научные исследования и разработки*. 2017. № 1 (9). С. 13–15.
2. Авдеев В. Г. Современная терапия язвенной болезни. *Медицинский совет*. 2010. № 5-6. С. 108–111.
3. Алиев А. Д. Влияние преднизолона на развитие экспериментальных язв желудка у крыс. *Материалы выездной научной сессии: Азербайджанский гос.ин-т усовершенствования врачей. Махачкала*, 1973. Т. 4. С. 19–20.
4. Анализ степени обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* у больных с заболеваниями желудка и 12-перстной кишки / С. С. Курмангалиева и др. *Актуальные научные исследования в современном мире*. 2017. № 2-3 (22). С. 75–78.
5. Анализ структуры заболеваемости больных страдающих язвенной болезнью / А. А. Лукашов, Е. Н. Конопля, О. В. Мансимова и др. *Интегративные тенденции в медицине и образовании*. 2020. № 2. С. 47–49.
6. Аруин Л. И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 5 (73). С. 92–103.
7. Архипова А. А., Анищенко В. В. Характеристика язв желудка, осложненных кровотечением. *Acta Biomedica scientifica*. 2020. № 1 (5). С. 42–46.
8. Ахмедов К. Х., Зиядуллаев Х. Б., Хакимов Ш. К. Анализ механизма развития язвенной болезни. *Современные научные исследования и разработки*. 2018. № 11 (28). С. 105–107.
9. Безрукова Г. А., Рубин В. И., Анисимова О. М. Исследование ферментов в цитратной плазме крови. *Лабораторное дело*. 1991. № 3. С. 29–31.
10. Береговых Р., Прожерина Ю., Павлова Н. Основные тренды рынка противоязвенных средств. *Ремедиум. Журнал о Российском рынке лекарств и*

медицинской техники. 2020. № 1-3. С. 25–27.

11. Борисов Ю. Ю. Клиническое значение реологических свойств желудочной слизи у больных язвенной болезнью. *Фундаментальные исследования*. 2015. № 1 (Ч. 7). С. 1235–1238.

12. Борисов Ю. Ю. Секреторная функция желудка и реологические свойства желудочной слизи при язвенной болезни. *The Scientific Heritage*. 2017. № 9 (9). С. 16–19.

13. Борисов Ю. Ю. Структурно-механические характеристики слизистого барьера желудка при язвенной болезни. *Научный медицинский вестник*. 2017. № 1 (7). С. 37–42.

14. Борисов Ю. Ю., Щербинина И. Г. Циркадный ритм слизевыделительной деятельности желудка при язвенной желудка. *Успехи современной науки*. 2017. № 3 (2). С. 137–141.

15. Бородина К. М. Анализ качества жизни больных язвенными заболеваниями. *Региональный вестник*. 2020. № 1 (40). С. 7.

16. Булгаков С. А. Опыт лечения пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями. *Медицинский совет*. 2017. № 20. С. 103–107.

17. Бурков С. Г. Лечение язвенной болезни в условиях полиморбидности. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012. № 11. С. 115–118.

18. Вапаев К. Б., Ирназаров Ш. О. Роль мелатонина в регуляции функции желудочно-кишечного тракта. *Современные инновации*. 2019. № 1 (29). С. 32–35.

19. Васильев А. Н. Качественные доклинические исследования – необходимый этап разработки и внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2012. № 1–2. С. 41–49.

20. Васильев Ю. В. Патогенетические аспекты терапии язвенной болезни. *Новости медицины и фармации*. 2013. № 5 (473). С. 45–48.

21. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів:

метод. рекомендації / наук. ред Ю. Л. Волянський, І. С. Гриценко, В. П. Широкобоков та ін. К.: 2004. 38 с.

22. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: Наказ МОЗ України від 05.04.2007 № 167.

23. Выдрина Т. Н. Особенности течения язвенной болезни в зависимости от возраста и пола пациента. *Интегративные тенденции в медицине и образовании*. 2017. № 3. С. 9–12.

24. Выдрина Т. Н. Роль *Helicobacter pylori* в этиологии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Интегративные тенденции в медицине и образовании*. 2017. № 2. С. 15–17.

25. Габибов Р. С., Дадамов Р. А., Ахмедов Т. С. Проблемы распространения, патогенеза, диагностики и лечения хронического гастрита и язвенной болезни, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*. *Доказательная гастроэнтерология*. 2017. № 6 (4). С. 20–24.

26. 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. № 9 (169). С. 17–26.

27. Григорьев К. И., Запруднов А. М., Харитонов Л. А. Язвенная болезнь: от Гиппократа до наших дней. *Медицинская сестра*. 2016. № 6. С. 48–56.

28. Гуляев П. Е., Ржанова И. В. Молекулярно-генетический анализ генов повышенной вирулентности *H. pylori*. *Научное знание современности*. 2018. № 8 (20). С. 47–49.

29. Денисов Е. Н., Климов А. В., Шмелева В. И. Язва желудка: причины, диагностика, лечение. *Novainfo.ru*. 2018. № 95 (1). С. 85–88.

30. Детерман Г. *Гель-хроматография*. М.: «Мир», 1970. С. 252.

31. Диагностика *H. pylori* при язвенной болезни и ее осложнениях / В. Е. Назаров, Б. С. Апэрече, М. И. Кузьмин-Крутецкий, Р. С. Фридман // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017. № 1. С. 93–94.

32. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-

кор. НАМН України, акад. О. В. Стефанова. К. : Авіценна, 2001. 528 с.

33. Дубинина Е. Е., Сальникова Л. Ф., Ефимова Л. Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутаза эритроцитов и плазмы крови человека. *Лабораторное дело*. 1983. № 10. С. 30–33.

34. Дудченко М. А., Третьяк Н. Г., Дудченко М. А. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в практике семейного врача. *Семейная медицина*. 2016. № 5 (67). С. 106–110.

35. Ерзнкян Г. Г., Шакеев К. Т., Татина Е. С. Биохимические проявления окислительного стресса при язвенной болезни. *Успехи современной науки и образования*. 2016. № 11 (6). С. 78–81.

36. Ерзнкян Г. Г., Шакеев К. Т., Татина Е. С. Определение в крови маркеров окислительного стресса при различных формах язвенной болезни. *Велес*. 2017. № 1-1 (43). С. 64–68.

37. Есенжанова Г. М., Умарова С. У. Возможности эрадикационной терапии при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Успехи современного естествознания*. 2015. № 9 (3). С. 412–416.

38. Захарочкина Е. Р. Противоязвенные лекарственные препараты. *Ремедиум*. 2013. № 2. С. 32–37.

39. Иванов Л. Н., Колотилова М. Л. Нейрогенно-генетические факторы и механизмы развития язвенной болезни. *Медицина в Кузбассе*. 2020. № 1 (19). С. 19–28.

40. Ивашкин В. Т., Рапопорт С. И., Шептулин А. А. Достижения и перспективы развития клинической гастроэнтерологии. *Клиническая медицина*. 2010. № 4. С. 17–21.

41. Изучение гастропротективного эффекта препарата алфлутоп на модели индуцированной диклофенаком гастропатии у крыс / И. А. Куксгауз и др. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019. № 5 (165). С. 15–21.

42. Изучение противоязвенной активности нового сбора / Е. В. Ферубко и др. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2018. № 1 (19). С.

12–20.

43. Исследование полиморфизмов rs1045642 (C3435T) и rs4148738 гена ABCB1 у пациентов, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Е. О. Грибалева и др. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2017. № 2. С. 13–26.

44. Канатбаева А. А. Язвенная болезнь. *Вестник КазНМУ*. 2013. №4 (1). С. 94–95.

45. Карбушева І. В. Експериментальне вивчення фармакологічної ефективності нового поліфенольного препарату альтану при виразкових колітах: автореф. дис...к. біол.наук : 14.03.05/НФаУ. Одеса, 2003. 20 с.

46. Каримов М. М., Саатов С. С., Собирова Г. Н. Последовательная схема эрадикационной терапии при язвенной болезни. *Вестник клуба панкреатологов*. 2016. № 1 (30). С. 67–70.

47. Кароматов И. Д., Бобожонов А. А. У. Фитотерапия при заболеваниях вызванных *Helicobacter pylori*. *Биология и интегративная медицина*. 2018. № 11 (28). С. 105–115.

48. Климентов М. Н., Капустина Ю. Л., Радченко П. А. Осложнения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Синергия наук*. 2019. № 33. С. 386–390.

49. Климентов М. Н., Капустина Ю. Л., Радченко П. А. Структурный анализ осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Авиценна*. 2019. № 34. С. 7–9.

50. Колотилова М. Л., Иванов Л. Н. Гастриты и язвенная болезнь. Чебоксары: Изд-во Чувашского университета. 2010. 163 с.

51. Колотилова М. Л., Иванов Л. Н. Нейрогенно-генетические факторы этиологии и патогенеза язвенной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017. № 12 (148). С. 89–97.

52. Корочанская Н. В., Дурлештер В. М., Серикова С. Н. Клинико-морфологические варианты течения язвенной болезни желудка. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012. № 4. С. 11–16.

53. Крылов Н. Н. *Helicobacter pylori* – причина язвенной болезни? *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2014. № 1-2. С. 75–86.

54. Крылов Н. Н. Из истории эпидемиологии язвенной болезни в XX веке: социальные факторы и уровень заболеваемости. *История медицины*. 2017. № 4 (1). С. 5–15.

55. Крышень П. Ф., Пругло Ю. В. Морфологическая диагностика заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. К.: «Здоров'я», 1978. С. 184.

56. Кубишкін А. В., Харченко В. З., Семенець П. Ф. Методи визначення активності неспецифічних протеїназ та їх інгібіторів у сироватці крові і біологічних рідинах. К.: Ексмед, 2010. С. 28.

57. Курамшина О. А Особенности клинического течения язвенной болезни 12- перстной кишки у лиц молодого возраста. *Фундаментальные исследования*. 2014. № 4-3. С. 542–545.

58. Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н., Шабуров Р. И. Ингибиторы протонной помпы в практике врача-терапевта. *Терапия*. 2019. № 5 (31). С. 120–126.

59. Лазаренко В. А., Антонов А. Е. Влияние язвенной болезни на структуру финансовых затрат пациентов. *Научный альманах*. 2017. № 3-3 (29). С. 311–314.

60. Лазаренко В. А., Антонов А. Е. Современное состояние проблемы вредных привычек как фактора риска развития язвенной болезни *Профилактическая медицина*. 2017. № 1 (20). С. 27–30.

61. Лазебник Л. Б., Ли Е. Д., Михеева О. М. Использование ингибиторов протонной помпы для лечения кислотозависимых заболеваний. *Архивъ внутренней медицины*. 2013. № 3. С. 20–24.

62. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel. 2001. С. 320.

63. Лекарственное поражение гастроинтестинальной системы и пути ее коррекции (обзор) / Р. А. Клёсов, Н. Н. Каркищенко, О. И. Степанова,

Е. Л. Матвеев. *Биомедицина*. 2020. № 3. С. 14–34.

64. Леонтьева В. А., Колесникова И. Ю., Беляева Г. С. Предикторы осложненного течения язвенной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016. № 2 (126). С. 113–116.

65. Лопатина В. В. Факторы риска в развитии язвенной болезни. *Здоровье населения и среда обитания*. 2011. № 12 (225). С. 16–18.

66. Лопатина В. В., Дасаева Л. А., Топорова С. Г. Гендерные и возрастные особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Биозащита и биобезопасность*. 2012. № 3 (12). С. 33–37.

67. Лысый Н. И. Лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Справочник врача общей практики*. 2017. № 7. С. 54–59.

68. Маев И. В., Андреев Д. Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2017. № 8 (89). С. 5–12.

69. Маев И. В., Андреев Д. Н., Заборовский А. В. Фундаментальные основы кислотопродукции в желудке. *Медицинский совет*. 2018. № 3. С. 7–14.

70. Макарова А. И., Городничев К. И., Морозов А. М. Особенности причин и профилактики язвенной болезни. *Forcipe*. 2019. № 5 (2). С. 817–818.

71. Макарова А. И., Морозов А. М. Причины и профилактика язвенной болезни. *Молодежь, наука, медицина*. 2019. № 3. С. 628–629.

72. Малов Ю. С. Аспекты патогенеза язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2012. № 3 (39). С. 75–80.

73. Маскин С. С., Александров В. В., Матюхин В. В. Осложнения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: учебное пособие. Часть. 1. Волгоград, 2019. 200 с.

74. Матвеева Л. В., Стенина М. А., Мосина Л. М. Цитокиновая регуляция ульцерогенеза слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. *Медицинская иммунология*. 2013. № 2 (15). С. 107–118.

75. Меркулов Г. А. Курс патологогистологической техники. М.: Медицина,

Ленингр. отд-ние. 1969. С. 424.

76. Методические рекомендации по доклиническому изучению нестероидных противовоспалительных лекарственных средств / под. ред. А. Н. Миронова, Н. Д. Бунатян. М., 2012. С. 746–758.

77. Миняйло О. Н. Изучение факторов риска возникновения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Современные тенденции развития науки и технологий*. 2017. № 1-3. С. 66–67.

78. Моделирование повреждений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у крыс / И. Е. Трубицына, В. Н. Дроздов, Е. В. Ткаченко и др. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011. № 2. С. 117–120.

79. Молекулярно-генетические аспекты язвенной болезни / Э. Х. Шаймарданова, А. Х. Нургалиева, Д. Д. Надыршина, Э. К. Хуснутдинова. *Медицинская генетика*. 2014. № 11 (149). С. 3–14.

80. Мусинов И. М. Изменения в системе гемостаза при язвенных желудочно-кишечных кровотечениях. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016. № 2 (54). С. 66–70.

81. Мухаммедова Х. Х., Умурова Н. М. Выбор схемы противоязвенной терапии. *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. 2017. № 2-2. С. 69–71.

82. Нагорная А. А., Левкович Л. А. Современные группы лекарственных препаратов для лечения язвенной болезни. *Вестник научных конференций*. 2018. № 5-3 (33). С. 130–131.

83. Ножкина Н. В., Зарипова Т. В., Бессонова Е. Н. Современные медико-социальные аспекты смертности населения от болезней органов пищеварения. *Здоровье населения и среда обитания*. 2018. № 12 (309). С. 47–52.

84. НПВС-ассоциированная язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки / Д. В. Жмуров, М. А. Парфентева, Ю. В. Семенов и др. *Colloquium-Journal*. 2020. № 10 (62). С. 90–95.

85. Нуртдинов М. А., Гологобов Г. Ю., Маргвелашвили И. Г.

Морфометрическая характеристика стенки желудка при язвенной болезни. *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 5. С. 195–198.

86. Общие и частные вопросы этиопатогенеза язвенной болезни и рака желудка: современное состояние проблемы / А. М. Осадчук, И. Л. Давыдкин, Т. А. Гриценко, М. А. Осадчук // *Терапевтический архив*. 2020. № 2 (92). С. 97–103.

87. Осадчук М. А., Осадчук А. М., Сибряев А. А. Н. Рухлі-негативная язвенная болезнь: современное состояние проблемы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014. № 1. С. 4–9.

88. Осадчук М. М., Купаев В. И., Осадчук А. М. Хеликобактериоз. Актуальные и нерешенные проблемы патогенеза и лечения. *Практическая медицина*. 2012. № 1 (56). С. 16–20.

89. Осипова А. С., Сайтова Ю. К., Стяжкина С. Н. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и ее осложнения. *Вопросы науки и образования*. 2017. № 9 (10). С. 66–69.

90. Особливості поєднаної дії омепразолу і фамотидину на фізико-хімічні характеристики шлункового соку щурів за умов імунідепресії / Н. В. Євтушенко, В. Г. Іліка, Т. М. Говоруха та ін. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2012. № 4 (30). С. 144–148.

91. Очередыко О. М. Медико-соціальне обґрунтування програми реабілітації хворих з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки. *Експериментальна та клінічна медицина*. 2015. № 3. С. 168–172.

92. Паньків І. Б. К етіології і патогенезу язвенної хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки. *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. 2013. № 2 (8). С. 38–46.

93. Пирс Э. Гистохимия теоретическая и прикладная / Пер. с англ. М.: Изд-во иностран. лит., 1962. С. 962 .

94. Полозова Э. И., Трохина И. Е. Пути повышения эффективности лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2018. № 2. С. 24–28.

95. Полозова Э. И., Трохина И. Е., Куркина Н. В. Оценка эффективности применения комбинированной терапии в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 3. URL:

<http://www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id=26519>

96. Попова Н. М., Капустина Ю. Л., Радченко П. А. Анализ структуры осложнений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Синергия наук*. 2018. № 29. С. 850–856.

97. Прогностические маркеры острых кровотокающих эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у больных острым панкреатитом / А. Г. Гринцов, Ю. Г. Луценко, Д. В. Соболев, В. Б. Ахрамеев // *Архив клинической и экспериментальной медицины*. 2016. № 2 (25). С. 98–102.

98. Пугачева М. Г., Щапкова М. М., Кондрашов В. А. Современные представления об этиологии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Science Time*. 2019. № 8 (68). С. 35–37.

99. Рагимли Ш. И. К. Оптимизация комплексного лечения язвенной болезни, осложненной кровотечением. *Вестник новых медицинских технологий*. 2020. № 2 (27). С. 34–38.

100. Распространённость и факторы риска язвенной болезни / В. Цуканов, А. Васютин, Ю. Тонких, О. Перетятыко. *Врач*. 2018. № 12. С. 63–65.

101. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2006. С. 312.

102. Резніков О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. *Ендокринологія*. 2003. №1. С. 142–145.

103. Рыболовлев Ю. П., Сидяров Д. П., Афонин Н. И. Токсикологические аспекты безопасности готовых лекарственных форм. М., 1981. С. 9.

104. Сайтова Ю. К., Осипова А. С. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненная кровотечением. *Форум молодых*

ученых. 2017. № 12 (17). С. 1623–1626.

105. Салимов Р. М. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов / В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Ремедиум, 2000. С. 349–454.

106. Сернов Г. Н., Гацура В. В. Элементы экспериментальной фармакологии. М.: Медицина, 2000. С. 318–320.

107. Сидоров К. К. Токсикология новых промышленных химических веществ. М.: Медицина, 1973. Вып.3. С. 9.

108. Скворцов В. В., Скворцова Е. М., Фомина Н. Г. Вопросы фармакотерапии язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. *Поликлиника*. 2012. № 4 (1). С. 61–64.

109. Скворцов В. В., Фатеева О. В., Скворцова Е. М. Лансопразол в терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Медицинский совет*. 2019. № 3. С. 125–129.

110. Скворцов В. В., Халилова У. А. Современные ингибиторы протонной помпы в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Поликлиника*. 2015. № 1 (1). С. 41–45.

111. Современные схемы антибиотикотерапии и ингибиторы протонной помпы в лечении язвенной болезни 12-перстной кишки / В. В. Скворцов и др. *Лекарственный вестник*. 2019. № 2 (13). С. 74.

112. Сошина А. А., Сергеева В. В., Зиняева Т. В. Особенности клинической картины и прогноз у пациентов, освидетельствованных в бюро медико-социальной экспертизы в связи с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Казахстанский медицинский журнал*. 2013. № 94 (1). С. 124–127.

113. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977. С. 60–61.

114. Суханов А. В., Пикерский И. Э., Сайфутдинов Р. Г. Обсемененность

слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* при язвенной болезни желудка. *Практическая медицина*. 2011. № 3-2 (51). С. 117–120.

115. Сучасні підходи до діагностики та ведення хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки на первинному рівні медичної допомоги / Л. В. Хіміон, О. Б. Ященко, С. В. Данилюк, Т. О. Ситюк. *Семейная медицина*. 2018. № 1 (75). С. 6–9.

116. Тихинькая Н. В. Лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014. № 3-1. С. 90–91.

117. Ткачев М. И. Современные методы диагностики язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Студенческий форум*. 2018. № 17 (38). С. 5–7.

118. Токарев А. А., Сивакова Л. В. Патогенез и принципы этиопатогенетической терапии язвенной болезни желудка. *Аллея науки*. 2019. № 2 (5). С. 274–280.

119. Трудюлюбова М. Г. Количественное определение РНК и ДНК в субклеточных фракциях клеток животных / в кн. Современные методы в биохимии. Москва: Медицина, 1977. С. 313–316.

120. Умярова Р. М. Оценка эффективности и безопасности гибридной схемы эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Международный студенческий научный вестник*. 2019. № 5 (2). С. 44–48.

121. Устюгова Д. А., Скосырских Л. Н. Препараты для лечения язвенной болезни. *Актуальные вопросы науки и хозяйства: новые вызовы и решения: LIII Международная студенческая научно-практическая конференция*. Тюмень, 29 марта 2019. С. 89–93.

122. Ферубко Е. В., Николаев С. М., Пупыкина К. А. Изучение противоязвенной активности комплексного растительного экстракта при экспериментальных язвах желудка. *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 4. URL:

<http://www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id=27783>

123. Фитотерапия заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки / И. В. Бирюкова, В. Ю. Капустина, Ю. Ю. Кудрявцева, Л. Э. Погосова // *Наука среди нас*. 2017. № 3 (3). С. 55–59.

124. Фомина Л. А., Чернин В. В. Патогенетические основы и эффективность применения препаратов кальцитонина и блокаторов медленных кальциевых каналов в лечении рецидива язвенной болезни. *Медицинский алфавит*. 2018. № 20 (357). С. 23–26.

125. Хамидова Г. С., Рузимов Х. И. Эффективность применения четырехкомпонентной эрадикационной терапии у больных с язвенной болезнью. *Интернаука*. 2020. № 23-1 (152). С. 32–34.

126. Хильмончик Я. И., Гончарук М. Ч., Заборовский Г. И. Роль отдельных факторов в формировании заболеваемости язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. *Молодежь, наука, медицина: 62-ая Всероссийская межвузовская студенческая конференция с международным участием*. 2016. С. 527–529.

127. Ходаківський О. А., Таран І. В. Навики лабораторних доклінічних досліджень. Вінниця, 2019. 37 с.

128. Цвирко Н. И., Дмитриева К. А. Генетические факторы язвенной болезни желудка. *Инновационные процессы в науке и образовании*. 2019. № 2. С. 24–26.

129. Циммерман Я. С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференциального лечения. *Клиническая медицина*. 2012. № 8. С. 11–18.

130. Циммерман Я. С. Язвенная болезнь: критический анализ современного состояния проблемы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018. № 1 (149). С. 80–89.

131. Чен Л. П. Предикторы язвенной болезни желудка: современные данные. *Научное сообщество студентов XXI столетия: LXXVIII студенческая международная научно-практическая конференция*.

Новосибирск, 29 июля 2019 г. С. 25–30.

132. Чечулин Е. С. Подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в историческом аспекте. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2020. № 1 (91). С. 83–86.

133. Чичерина Е. Н., Говорун С. М., Русских В. Э. Антихеликобактерная терапия в профилактике язвенной болезни. *Международный студенческий научный*

134. Чубовский А. И. Перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки. *Colloquium-Journal*. 2019. № 4 (28). С. 26–30.

135. Шабнам И. К. Р. Оптимизация комплексного лечения язвенной болезни осложненной кровотечением. *Вестник новых медицинских технологий*. 2020. № 2 (27). С. 34–38.

136. Шериева А. Ю. Современная диагностика и лечение язвенной болезни. *International Scientific Review of the problems and prospects of modern science and education*. 2019. № 1. С. 97–103.

137. Шукурлаев К. Ш., Бекчанов Б. Г. Влияние нового производного пипразола на течение экспериментальных язв желудка у белых крыс. *Научный альманах*. 2018. № 5. С. 24–26.

138. Щанова Н. О., Прохорова Л. В. Возможности повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016. № 2 (26). С. 11–18.

139. Щербаков П. Л. Ингибиторы протонной помпы в гастроэнтерологии. *Лечебное дело*. 2012. № 4. С. 47–52.

140. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori*: обзор мировых тенденций / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Д. Н. Адреев, Е. В. Баркалова // *Терапевтический архив*. 2014. № 3 (86). С. 94–99.

141. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: история взглядов на патогенез и лечение / В. И. Савалкин, Г. Р. Биквамова, Л. М. Смирнова, Н. С. Кокухина // *Омский научный вестник*. 2013. № 2. С. 54–58.

142. Язвенная болезнь и аутоиммунитет / А. В. Асатуров, С. А. Варзин, Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов // *Здоровье – основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения*. 2018. №13 (1). С. 203–208.
143. Язвенная болезнь, стандарты в лечении / А. Я. Крюкова, Л. В. Габбасова, О. А. Курамшина и др. *Доктор. Ру*. 2015. № 2-2 (103). С. 13–15.
144. Яковлева Л. В., Оболенцева Г. В., Брюзгінова Л. П. Експериментальне вивчення нових противиразкових препаратів // У кн.: *Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / За ред. член.-кор. АМН України О. В. Стефанова*. К.: Авіценна, 2001. С. 321–333.
145. Якубчик Т. Н. Клиническая гастроэнтерология: учебное пособие. Гродно: ГрГМУ, 2011. 308 с.
146. Яриев А. А., Каримов Х. Я., Бабаев А. Т. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: история вопроса и современные взгляды на патогенез заболевания (обзор литературы). *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2018. № 2 (3). С. 207–213.
147. A non-invasive method for the diagnosis of upper GI diseases / A. Barchi et al. *Acta Biomedica*. 2018. Vol. 17 (89). P. 40–43.
148. A potential of some medical plants as an antiulcer agents / R. Gadekar, P. K. Singour, P. K. Chaurasiya, R. S. Pawar. *Pharmacognosy Review*. 2010. Vol. 8 (4). P. 134–136.
149. A review of the novel application and potential adverse effects of proton pump inhibitors / L. Y. Yu, L. N. Sun, X. H. Zhang et al. *Advances in Therapy*. 2017. Vol. 34 (5). P. 1070–1086.
150. Abadi A. T., Kusters J. G. Management of *Helicobacter pylori* infections. *BMC Gastroenterology*. 2016. Vol. 16 (1). P. 94–97.
151. Abdallah E. M. Medicinal plants with antibacterial properties against helicobacter pylori: A brief review. *Current trends in nutraceuticals*. 2016. Vol. 1. P. 3.
152. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection / W. D. Chey, G. I. Leontiadis, C. W. Howden, S. F. Moss // *Am J Gastroenterol*. 2017. Vol.

112. P. 212–239.

153. Activity of alkaloids on peptic ulcer: what's new? / R. F. do Nascimento et al. *Molecules*. 2015. Vol. 1 (20). P. 929–950.

154. Adverse effects of long-term proton-pump inhibitor therapy on adults / I. Igaz, G. Simonyi, S. Balogh, M. Szathmari. *Orvosi hetilap*. 2018. Vol. 19 (159). P. 735–740.

155. Adverse effects of proton pump inhibitors / F. Lodato et al. *Best practice and research*. 2010. Vol. 2 (24). P. 193–201.

156. Agrawal P. Clinical study of perforated peptic ulcer disease. *International Journal of Medical Science and Diagnosis Research*. 2019. Vol. 3 (3). P. 94–98.

157. Alissa E. M. Medicinal herbs and therapeutic drugs interactions. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2014. Vol. 36. P. 413–422.

158. Alkushi A. G. R., Elsayy N. A. M. Quercetin attenuates, indomethacin-induced acute gastric ulcer in rats. *Folia morphologica*. 2017. Vol. 2 (76). P. 252–261.

159. Anti-inflammatory effects of *Brassica Oleracea* Var. *capitata* L. (Cabbage) methanol extract in mice with contact dermatitis / Y. Lee, S. Kim, B. Yang et al. *Pharmacognosy Magazine*. 2018. Vol. 54 (14). P. 174–179.

160. Antioxidant and anti-inflammatory activities contribute to the prophylactic effect of semi-purified fractions obtained from the crude methanol extract of *Muntingia calabura* leaves against gastric ulceration in rats / T. Balan et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2015. Vol. 1-15 (164). P. 1–15.

161. Antiulcer agents: from plant extract to phytochemicals in healing promotion / M. Sharifi-Rad, P. V. T. Fokou, F. Sharopov et al. *Molecules*. 2018. Vol. 23 (7). P. 1751.

162. Ardalani H., Hadipanah A., Sahebkar A. Medicinal plants in the treatment of peptic ulcer disease: a review. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 8 (20). P. 662–702.

163. Asher G. N., Corbett A. H., Hawke R. L. Common herbal dietary supplement-drug interactions. *American Academy of Family Physicians*. 2017. Vol.

96. P. 101–107.

164. Begovic G., Selmani R. Etiological factors in urgent gastroduodenal ulcers. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2015. Vol. 2 (36). P. 203–210.

165. Bertleff M. J., Lange J. F. Perforated peptic ulcer disease: a review of history and treatment. *Dig Surg*. 2010. Vol. 27. P. 161–169.

166. Bi W. P., Hu L., Man M. Q. Anti-ulcerogenic efficacy and mechanisms of edible and natural ingredients in NSAID-induced animal model. *African Journal of traditional, complementary and alternative medicine*. 2017. Vol. 4 (14). P. 221–238.

167. Bi W. P., Man H. B., Man M. Q. Efficacy and safety of herbal medicines in treating gastric ulcer: A review. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20 (45). P. 17020.

168. Chen-Shuan C., Tsung-Hsien C., Yi-Chia L. A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. *Korean Journal of internal medicine*. 2015. Vol. 5. P. 559–570.

169. Chornenka Z. A., Yasinska E. T., Grytsiuk M. I. Effect of prolonged and intermittent treatment on the clinical course of peptic ulcer. *Wiadomosci Lekarskie*. 2018. Vol. 71 (2). P. 128–134.

170. Chubineh S., Birk J. Proton pump inhibitors: the good, the bad, and the unwanted. *South medical journal*. 2012. Vol. 11 (105). P. 613–618.

171. Chung K. T., Shelat V. G. Perforated peptic ulcer – an update. *World Journal Gastrointest Surg*. 2017. Vol. 9 (1). P. 1–12

172. Clinical features and natural history of idiopathic peptic ulcers: a retrospective case-control study / M. P. Dore, S. Soro, C. Niolu et al. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 54 (11). P. 1315–1321.

173. Dadfar A., Edna T.-H. Epidemiology of perforating peptic ulcer: a population-based retrospective study over 40 years. *World Journal of Gastroenterology*. 2020. Vol. 26 (35). P. 5302–5313.

174. Daure E., Ross L., Webster C. R. L. Gastroduodenal ulceration in small animals: part 2. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists.

Journal of American Animal Hospital Association. 2017. Vol. 1 (53). P. 11–23.

175. Debraekeller A., Remaut H. Future perspective for potential *Helicobacter pylori* eradication therapies. *Future Microbiology*. 2018. Vol. 13. P. 671–687.

176. Depression and the risk of peptic ulcer disease: nationwide population-based study/ Chih-Chao Hsu et al. *Medicine (Baltimore)*. 2015. Vol. 51 (94). e2333.

177. Di Mario F., Goni E. Gastric acid secretion: Changes during a century. *Best Practice Research of Clinical Gastroenterology*. 2014. Vol. 28. P. 953–965.

178. Diagnosis and treatment of aspirin and NSAID-induced peptic ulcers / K. Satoh et al. *Japanese journal of clinical medicine*. 2015. Vol. 7 (73). P. 1110–1115.

179. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease / R. T. Kavitt, A. M. Lipowska, A. Anyane-Yeboa, I. M. Grainek // *The American Journal of Medicine*. 2019. Vol. 132 (4). P. 447–456.

180. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments / Y.-K. Wang et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2015. Vol. 21 (40). P. 11221–11235.

181. Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: ideals, options, and limitations / P. Sabbagh, M. Mohammadnia-Afrouzi, M. Javanian et al. *European Journal of Clinical Microbiology and Infection Disease*. 2019. Vol. 1 (38). P. 55–66.

182. Dunlap J. J., Patterson S. Peptic ulcer disease. *Gastroenterology Nursing*. 2019. Vol. 42 (5). P. 451–454.

183. Effect of temperature stress on antioxidant defenses in *Brassica oleracea* / P. Soengas, V. M. Rodriguez, P. Velasco et al. *ACS Omega*. 2018. Vol. 5 (3). P. 5237–5243.

184. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomized trial / B. Scally, J. R. Emberson, E. Spata et al. *Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2018. Vol. 3 (4). P. 231–241.

185. El-Ashmawy N. E, Khedr E. G, El-Bahrawy H. A. Gastroprotective effect

of garlic in indomethacin induced gastric ulcer in rats. *Nutrition*. 2016. Vol. 32 (7–8). P. 849–854.

186. Evaluation of combined famotidine with quercetin for the treatment of peptic ulcer: in vivo animal study / M. A. S. Abourehab, K. A. Khaled, H. A. A. Sarhan, O. A. A. Ahmed. *Drug design, development and therapy*. 2015. Vol. 9. P. 2159–2169.

187. Evaluation of Efficacy of Cabbage Juice (*Brassica Oleracea Linne*) As Potential Antiulcer Agent and Its Effect on the Haemostatic Mechanism of Male Albino Wistar Rats / F. N. Oguwike, C. C. Offor, A. N. Nwadihoha, S. O. Ebede. *Journal of Dental Science and Medicine*. 2014. Vol. 13. P. 92–97.

188. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015 / K. Satoh, J. Yoshino, T. Akamatsu et al. *Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 51. P. 177–181.

189. Factors associated with adherence to *Helicobacter pylori* testing during hospitalization for bleeding peptic ulcer disease / K. W. Hung et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020. Vol. 5 (18). e1091–1098.

190. Farzaei M. H., Abdollahi M., Rahimi R. Role of dietary polyphenols in the management of peptic ulcer. *World Journal of Gastroenterology*. 2015. Vol. 7 (21). P. 6499–6517.

191. Fashner J., Gitu A. C. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease and H. pylori infection. *American family physician*. 2015. Vol. 4 (91). P. 236–242.

192. First line eradication treatment of *Helicobacter pylori* in 2019 / P. Gressot, J. L. Frossard, O. Groscurin, C. Marti // *Revue Medicale Suisse*. 2019. Vol. 15 (667). P. 1854–1858.

193. Folch J., Less V., Stanley Slean G. H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *Journal of Biological Chemistry*. 1957. Vol. 226, № 2. P. 494–509.

194. Forgerini M., Mieli S., Mastroianni P. C. Safety assessment of omeprazole use: a review. *Sao Paulo Medicine Journal*. 2018. Vol. 136 (6). P. 557–570.

195. Fox R., Muniraj T. Pharmacological therapies in gastrointestinal diseases. *The Medical Clinics of North America*. 2016. Vol. 4 (100). P. 827–850.
196. Freedberg D. E., Kim L. S., Yang Y. X. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017. Vol. 152. P. 706–715.
197. Gastric ulcer, duodenal ulcer / M. Shigenaga et al. *Japanese Journal of clinical medicine*. 2015. Vol. 7 (73). P. 1116–11122.
198. Gastroprotective activity of hydroalcoholic extract obtained from the leaves of *Brassica oleracea* var. *acephala* DC in different animal models/ M. Lemos, J. R. Santin, L. C. Junior et al. *J. Ethnopharmacol.* 2011. № 138 (2). P. 500–507.
199. Gerszberg A. Tissue culture and genetic transformation of cabbage (*Brassica oleracea* var. *italica*): an overview. *Planta*. 2018. Vol. 5 (248). P. 1037–1048.
200. Gill James M., Player Marty S., Metz David C. Balancing the risks and benefits of proton pump inhibitors. *Annals of family medicine*. 2011. Vol. 3 (9). P. 200–202.
201. Gino L. Sarri, Sam E. Grigg, Neville D. Yeomans. *Helicobacter pylori* and low-dose aspirin ulcer risk: A meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019. Vol. 3 (34). P. 517–525.
202. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis / J. K. Y. Hooi, W. Y. Lai, W. K. Ng et al. *Gastroenterology*. 2017. Vol. 153. P. 420–429.
203. Graham D. Y., Lu H., Dore M. P. Relative potency of proton-pump inhibitors, *Helicobacter pylori* therapy cure rates, and meaning of double-dose PPI. *Helicobacter*. 2019. Vol. 24 (1). e 12554.
204. Guevara B., Cogdill A. G. *Helicobacter pylori*: a review of current diagnostic and management strategies. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020. Vol. 7 (65). P. 1917–1931.
205. Hamidreza A., Hadipahah A., Sahebkar A. Medical plants in the treatment

of peptic ulcer disease: a review. *Medical Chemistry*. 2020. Vol. 8 (20). P. 662–702.

206. *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art / S. Kayali et al. *Acta Biomedica*. 2018. Vol. 17 (89). P. 72–76.

207. *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease: A retrospective analysis of post-treatment testing practices / R. Feder et al. *Helicobacter*. 2018. Vol. 6 (23). e12540.

208. Hu Y., Zhu Y., Lu N.-H. Novel and Effective Therapeutic Regimens for *Helicobacter pylori* in an Era of Increasing Antibiotic Resistance. *Frontier in Cellular and Infection Microbiology*. 2017. Vol. 7. P. 168–172.

209. Huyhn Tan Hoi. H. *pylori* bacteria – causes of peptic ulcer and some treatments. *Journal of Critical Reviews*. 2020. Vol. 7 (14). P. 887–895.

210. Iftikhar A. A. S., Syed H. A. N. Proton pump inhibitors use; beware of side-effects. *The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2016. Vol. 10 (66). P. 1314–1318.

211. Influence of metabolic syndrome on upper gastrointestinal disease / M. Sogabe et al. *Clinical Journal of gastroenterology*. 2016. Vol. 4 (9). P. 191–2020.

212. Jain P. Secondary metabolites for antiulcer activity. *Natural product research*. 2016. Vol. 6 (30). P. 640–656.

213. Kabaria S., Patel K. G., Ahlawat S. A rare complication of Peptic Ulcer Disease. *Gastroenterology*. 2019. Vol. 4 (157). P. 936–937.

214. Kangwan N., Park J. M., Hahm K. B. Development of GI-safe NSAID: progression from the bark of willow tree to modern pharmacology. *Curr. Opin. Pharmacol*. 2014. № 19. P. 17–23.

215. Kawai T., Moriyasu F., Tsuchida A. Key issues associated with *Helicobacter pylori* eradication. *Digestion*. 2016. Vol. 93 (1). P. 19–23.

216. Kim B. W. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease: present and future perspective. *Korean Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 67 (6). P. 318–320.

217. Kuipers E. J. PPIs for prevention and treatment of peptic ulcer. *Lancet*.

2018. Vol. 4 (3). P. 214–215.

218. Laemmli U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T 4. *Nature*. 1970. Vol. 227. P. 680–685.

219. Lanas A., Chan F. K. L. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017. Vol. 390. P. 613–624.

220. Long-term recurrence rates of peptic ulcers without *Helicobacter pylori* / J. H. Seo et al. *Gut and Liver*. 2016. Vol. 5 (10). P. 719–725.

221. Lukas M. Therapy for peptic ulcer disease. *Vnitr. Lek*. 2018. Vol. 64 (6). P. 595–599.

222. Maes M. L., Fixen, D. R., Linnebur S. A. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: A review of the evidence. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2017. Vol. 8. P. 273–297.

223. Mageney V., Neugart S., Albach D. C. A guide to the variability of flavonoids in *Brassica oleracea*. *Molecules*. 2017. Vol. 2 (22). P. 252.

224. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV. *Florence Consensus Report Gut*. 2012. Vol. 61. P. 646–664.

225. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht V / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain et al. *Gut*. 2017. Vol. 66 (1). P. 6–30.

226. Mei J., Yu Y., Ma J., Yu X. Evaluation of the effectiveness of esomeprazole treatment strategies in the management of patients with gastroesophageal reflux disease symptoms: a meta-analysis. *Pharmazie*. 2016. Vol. 5 (71). P. 285–291.

227. Mishra A. P., Bajpai A., Chandra S. A comprehensive review on the screening models for the pharmacological assessment of antiulcer drugs. *Current clinical pharmacology*. 2019. Vol. 3 (14). P. 175–196.

228. Mitchell H., Katelaris P. Epidemiology, clinical impacts and current clinical management of *Helicobacter pylori* infection. *Medical Journal of Australia*. 2016. Vol. 204 (10). P. 376–380.

229. Mossner J. The indicatirs, applications, and risks of proton pump

inhibitors. *Deutsches Arzteblatt international*. 2016. Vol. 27-28 (113). P. 477–483.

230. Mukherjee A., Neveen N. Clinical study of peptic ulcer disease and its complications in rural population. *Sch. J. App. Med. Sci.* 2014. Vol. 2. P. 1484–1490.

231. Najm W. I. Peptic ulcer disease. *Primary care*. 2011. Vol. 38 (3). P. 383–394.

232. Narayanan M., Reddy K. M., Marsicano E. Peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection. *Missouri medicine*. 2018. Vol. 115. P. 219–224.

233. Natural variation of glucosinolates and their breakdown products in Broccoli (*Brassica oleracea* var. *italica*) seeds / J. Wang, H. Yu, Z. Zhao et al. *The Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2019. Vol. 45 (67). P. 12528–12537.

234. Optimal use of proton pump inhibitors for treating acid peptic diseases in primary care / J. Tack, E. Louis, V. Persy, D. Urbain et al. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2013. Vol. 4 (76). P. 393–402.

235. Palle S., Kanakalatha A., Kavitha C. N. Gastroprotective and antiulcer effects of *Celastrus paniculatus* seed oil against several gastric ulcer models in rats. *Journal of Dietary Supplement*. 2018. Vol. 15. P. 373–385.

236. Peptic ulcer and their complications / A. Kumar, D. Kumar, R. Kumar et al. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2020. Vol. 10 (3). P. 256–261.

237. Peptic ulcer disease / E. Sverden, L. Argeus, J. M. Dunn et al. *BMJ*. 2019. Vol. 367. P. 15495.

238. Peptic ulcer disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options / L. Kuna, J. Jakab, M. Smolic et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2019. Vol. 8 (2). P. 179.

239. Peptic ulcer disease: One in five is related to neither *Helicobacter pylori* nor aspirin/NSAID intake / C. Charpignon et al. *Alimentary Pharmacology & Therapy*. 2013. Vol. 38. P. 946–954.

240. Peptic ulcer: Current prospects of diagnostic and nanobiotechnological trends on pathogenicity / A. A. Ahmad, K. F. Kasim, A. H. Ma'Radzi, S. C. B. Gopinath // *Process Biochemistry*. 2019. Vol. 85. P. 51–59.

241. Perez-Cano F. J., Castell M. Flavonoids, inflammation and immune system. *Nutrients*. 2016. Vol. 10 (8). P. 659–672.
242. Phytochemicals in *Helicobacter pylori* Infections: What Are We Doing Now? / B. Salehi Bet al. *International Journal of Molecular Science*. 2018. Vol. 19 (8). doi: 10.3390/ijms19082361.
243. PPI treatment for gastric ulcer patients in the elderly / T. Itoh, M. Minami, C. Naito, T. Chiba // *Japanese journal of clinical medicine*. 2010. Vol. 11 (68). P. 2057–2063.
244. Prognostic factors in peptic ulcer perforations: a retrospective 14-year study / M. Unver et al. *International surgery*. 2015. Vol. 5. P. 942–948.
245. Proton pump inhibitor H2 receptor antagonist / A. Shiotani et al. *Japanese Journal of Clinical Medicine*. 2011. Vol. 6 (69). P. 1032–1038.
246. Proton pump inhibitors, purple gastric juice and peptic ulcer disease / Y.-C. Chang, P.-J. Hsiao, K.-L. Wu, C.-J. Hsiao // *QJM*. 2017. Vol. 1 (110). P. 43.
247. Psychological stress increases risk for peptic ulcer, regardless of *Helicobacter pylori* infection or use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / S. Levenstein, S. Rosenstock, R. K. Jacobsen, T. Jorgensen // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015. Vol. 13. P. 498–506.
248. Puri P., Jha A. Proton pump inhibitors and bleeding ulcers. *The National medical journal of India*. 2015. Vol. 2 (28). P. 79–80.
249. Rani S. Study of different factors associated with patient suffering from peptic ulcers. *International Journal of Research and Analytical Reviews*. 2020. Vol. 7 (1). P. 661–667.
250. Reimer C., Bytzer P. Adverse events associated with long-term use of proton pump inhibitors. *Ugeskrift for laeger*. 2012. Vol. 39 (174). P. 2289–2293.
251. Reinberg O. Proton pump inhibitors (PPI): may be not as harmless as believed. *Revue medicale Suisse*. 2015. Vol. 11 (485). P. 1665–1671.
252. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and GERD / S. Scida et al. *Acta Biomedica*. 2018. Vol. 17 (89). P. 40–43.
253. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic

resistance / I. Thung et al. *Alimentary Pharmacology & Therapy*. 2016. Vol. 43 (4). P. 514–533.

254. Review: Pharmacological ins and outs of medicinal plants against *Helicobacter pylori* / S. F. Zaidi, J. S. Muhammad, K. Usmanhany, T. Sugiyama // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015. Vol. 28 (3). P. 1171–1176.

255. Risk factors for adverse course of gastric and duodenal peptic ulcer / O. M. Komar et al. *Wiadomosci Lekarski*. 2018. Vol. 1-2 (71). P. 160–164.

256. Risk Factors on the Development of New-Onset Gastroesophageal Reflux Symptoms. A Population-Based Prospective Cohort Study: The HUNT Study / A. Hallan et al. *The American Journal of Gastroenterology*. 2015. Vol. 110. P. 393–400.

257. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants / A. Lanis et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015. Vol. 13. P. 906–912.

258. Roberts-Thomson I. C. Rise and fall of peptic ulceration: a disease of civilization? *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2018. Vol. 7 (33). P. 1321–1326.

259. Schubert M. L. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Current opinion in gastroenterology*. 2017. Vol. 33 (6). P. 430–38.

260. Schubert M. L. Proton pump inhibitors: placing putative adverse effects in proper perspective. *Current opinion in gastroenterology*. 2019. Vol. 6 (35). P. 509–516.

261. Sheptulin A. A. How approaches to pharmacotherapy of ulcer disease changed for the last 30 years. *Klinicheskaya Medicina*. 2015. Vol. 8 (93). P. 50–54.

262. Significance of medicinal plant used for the treatment of peptic ulcer / N. Meshram et al. *Asian journal of pharmaceutical technology and innovation*. 2015. Vol. 5. P. 32–37.

263. Silva N. C. C., Fernandes J. A. Biological properties of medicinal plants: A review of their antimicrobial activity. *The Journal of Venomous Animals and*

Toxins Including Tropical Diseases. 2010. Vol. 16. P. 402–413.

264. Singh V., Gohil N., Ramirez-Garcia R. New insight into the control of peptic ulcer by targeting the histamine H₂ receptor. *Journal of cellular biochemistry*. 2018. Vol. 2 (119). P. 2003–2011.

265. Sivaram P., Sreekumar A. Preoperative factors influencing mortality and morbidity in peptic ulcer perforation. *European Journal of Trauma and Emergency surgery*. 2018. Vol. 2 (44). P. 251–257.

266. Sonnenberg A. Review article: historic changes of *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013. Vol. 38. P. 329–342.

267. Soreide K., Thorsen K., Soreide J. A. Predicting outcomes in patients with perforated gastroduodenal ulcers: artificial neural network modelling indicates a highly complex disease. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2015. Vol. 41. P. 91–98.

268. Spechler S. J. Proton pump inhibitors: What the internist needs to know. *Medical Clinics of North America*. 2019. Vol. 103. P. 1–14.

269. Stand D. S., Kim D., Peura D. A. 25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. *Gut and Liver*. 2017. Vol. 11 (1). P. 27–37.

270. Statins and risk of peptic ulcer disease: A systematic review and meta-analysis / K. Wijarnpreecha et al. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2020. Vol. 21 (3). P. 135–138.

271. Stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors or histamin-2 receptor antagonists in adult intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis / M. Barbateskovic et al. *Intensive Care Medicine*. 2019. Vol. 2 (45). P. 143–158.

272. Sugimoto M., Yamaoka Y., Furuta T. Influence of interleukin polymorphisms on development of gastric cancer and peptic ulcer. *World J. Gastroenterol*. 2010. Vol. 16. P. 1188–1200.

273. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality / J. Y. Lau, J. Sung, C. Hill et al. *Digestion*. 2011. Vol. 84. P. 102–113.

274. Szabo S., Tolstanova G. New molecules as drug candidates for the

treatment of upper and lower GI tract ulcers. *Current pharmaceutical design*. 2015. Vol. 21 (21). P. 2993–3001.

275. Tannins, peptic ulcers and related mechanisms / N. Z. de Jesus et al. *International Journal of Molecular Science*. 2012. Vol. 3 (13). P. 3203–3228.

276. The appropriate use of proton-pump inhibitors / V. Savarino, E. Marabotto, P. Zentilin et al. *Minerva Medicine*. 2018. Vol. 109 (5). P. 386–399.

277. The implications on the peptic trial for clinical practice / P. J. Young et al. *Critical care and resuscitation*. 2020. Vol. 1 (22). P. 4–5.

278. The preventive effects of aqueous-ethanolic extract of *achillea wilhelmsii* on indomethacine-induced ulcer and related biochemical factors in rats / S. Niazmandi et al. *The Journal of Urmia University of Medical Sciences*. 2012. Vol. 23 (2). P. 209–217.

279. Thorsen K., Soreide J. A., Soreide K. Scoring systems for outcome prediction in patients with perforated peptic ulcer. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013. Vol. 21. P. 25.

280. Thorsen K., Soreide J. A., Soreide K. What is the best predictor of mortality in perforated peptic ulcer disease? A population-based, multivariable regression analysis including three clinical scoring systems. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2014. Vol. 18. P. 1261–1268.

281. Time trends in upper gastrointestinal diseases and *Helicobacter pylori* infection in a multiracial Asian population – a 20-year experience over three time periods / A. H. Leow, Y. Y. Lim, W. C. Liew, K. L. Goh // *Aliment Pharmacol Therapeut*. 2016. Vol. 43 (7). P. 831–837.

282. Treatment of *Helicobacter pylori* infection/ A. O'Connor, W. Fischbach, J. P. Gisbert, C. O'Morain // *Helicobacter*. 2016. Vol. 21. P. 55–61.

283. Vale F. F., Oleastro M. Overview of the phytomedicine approaches against *Helicobacter pylori*. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20 (19). P. 5594–5609.

284. Wang Y. C. Medicinal plant activity on *Helicobacter pylori* related diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20 (30). P. 10368–10382.

285. Yarze J. C., Tadros M. Upper gastrointestinal bleeding due to a peptic ulcer. *The New England journal of medicine*. 2016. Vol. 12 (375). P. 1197.
286. Yegen B. C. Lifestyle and Peptic Ulcer Disease. *Current pharmaceutical design*. 2018. Vol. 24 (18). P. 2034–2040.
287. Yeo S. H., Yang C. H. Peptic ulcer disease associated with *Helicobacter pylori* infection. *Korean Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 67 (6). P. 289–299.
288. Zhang X.-Y., Mo H.-Y., Huang Y. Letter: risk factor and mortality of peptic ulcer disease. *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 2016. Vol. 4 (44). P. 424–425.
289. Zverkov I. V., Minushkin O. N. The long-term results of useful eradication patients with peptic ulcers (a five-year monitoring). *Eksperimentalnaya I klinicheskaya gastroenterologia*. 2016. Vol. 10. P. 15–18.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

1. Kononenko N., Mirzaliyev M., Chikitkina V. Study of allergenic properties of dry extract of cabbage garden. *Norwegian Journal of development of the international science*. 2020. № 48. С. 50–52. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз та узагальнення даних, підготовка статті до друку)
2. Кононенко Н. Н., Мирзалиев М. Т., Чикиткина В.В. Исследование безвредности сухого экстракта капусты огородной. *Norwegian Journal of development of the international science*. 2020. № 46. С. 52–55. (Особистий внесок – відтворення модельних патологій, аналіз даних, підготовка статті)
3. Кононенко Н. Н., Мирзалиев М. Т., Чикиткина В. В. Исследование противоязвенных свойств сухого экстракта капусты огородной на модели хронической ацетатной язвы желудка. *Norwegian Journal of development of the international science*. 2020. № 38. С. 49–53. (Особистий внесок – відтворення модельних патологій, аналіз даних, підготовка статті)
4. Mirzaliyev M., Kononenko N., Chikitkina V. Study of the antiulcer activity of dry extract of garden cabbage on a model of subchronic gastric ulcer. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2019. № 4 (20). С. 4–9. (Особистий внесок – відтворення модельних патологій, аналіз даних, підготовка статті)
5. Kononenko N., Mirzaliyev M., Chikitkina V. Influence of dry extract of brassica oleracea on the morphological structure of the gastric mucosa of rats during an experimental ulcer caused by alcohol-prednisolone mixture. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2019. № 3 (19). С. 30–41. (Особистий внесок – відтворення модельних патологій, аналіз даних, підготовка статті)
6. Кононенко Н. М., Мірзалієв М. Т., Чікіткіна В. В. Вплив сухого екстракту капусти городньої на місцевий неспецифічний протеїназ-інгібіторний потенціал слизової оболонки шлунка на моделі гострої виразки

шлунка. *Фармацевтичний журнал*. 2019. Т.74, № 6. С. 77–84. (Особистий внесок – відтворення модельних патологій, аналіз даних, підготовка статті)

7. Kononenko N. M, Mirzaliyev M. T, Ostapets M .O. The effect of the Brassica oleracea extract on the structural components of mucous cells of the stomach in its ulcerative damage. *Вісник фармації*. 2018. № 1(93). С. 54–57. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз та узагальнення даних, підготовка статті до друку)

8. Спосіб одержання засобу з протизапальною, противиразковою, репаративною дією: пат. на корисну модель №140984 UA / М. Т. Мірзалієв, М. М. Кузнецова, І. О. Журавель, Н. М. Кононенко, В. В. Чікіткіна Заявл. 26.12.2019. опубл. 10.03.2020. Бюл. №5. (Особистий внесок – проведення патентного пошуку, аналіз даних, підготовка патенту)

9. Кононенко Н. М., Мірзалієв М. Т. Використання рослинного екстракту капусти городньої у якості протизапального та противиразкового засобу при лікуванні виразкових уражень шлунка Інформаційний лист № 208-2018.Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (Укрмедпатентінформ). Київ, 2018. С. 4.

10. Кононенко Н. М., Мірзалієв М. Т. Дослідження впливу екстракту капусти городньої на перистальтичну активність кишечника. *Ліки – людині: сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 14-15 березня 2019 р. Харків, 2019. С. 146–147. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

11. Mirzaliyev M. T. The influence of the extract of the cabbage garden on the proliferative inflammation phase. Topical issues of new medicines development: матеріали XXVI міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів, м. Харків, 10-12 квітня 2019 р. Харків, 2019. С. 245–246. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

12. Кононенко Н. М., Мірзалієв М. Т. Дослідження аналгетичної активності екстракту капусти городньої. *Сучасна фармація: історія, реалії*

та перспективи розвитку: матеріали наук.-практ. конф. з між нар. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фарм. працівника України, м. Харків, 19-20 вересня 2019 р. Харків, 2019. С. 283–284. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

13. Кононенко Н. М., Мірзалієв М. Т. Дослідження мембранопротекторної активності сухого екстракту капусти городньої. *Dynamics of the development of world science: abstracts of II International Scientific and Practical conference, Vancouver, 23-25 October, 2019. С. 536-539. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)*

14. Kononenko N., Mirzaliev M. Study of antiexudative activity of dry extract of cabbage garden. *Topical issues in Pharmacy and Medical Sciences: abstracts of I International Scientific and Practical conference, Tokyo, 21-22 October, 2019. С. 145-148. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)*

15. Кононенко Н. М., Мірзалієв М. Т. Вплив екстракту капусти городньої на секреторну функцію шлунка. *Ліки - людині: сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матеріали II Міжнар. наук.- практ. конф., м. Харків, 28-29 березня 2018 р. Харків, 2018. С. 170–171. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)*

16. Кононенко Н. М., Мірзалієв М. Т. Дослідження противиразкової дії екстракту капусти городньої на моделі хронічної виразки шлунка. *Advances of science: proceedings of articles the international scientific conference, Czech Republic, Karlovy Vary-Ukraine, Kyiv, 28 September 2018. С. 1693–1696. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)*

17. Кононенко Н. М., Мірзалієв М. Т. Вплив сухого екстракту капусти городньої на моторно-евакуаторну функцію кишечника. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: матеріали I наук.- практ. Інтернет- конф. з між нар. участю, м. Харків, 18 жовтня 2018 р. Харків, 2018. С. 124–125. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)*

18. Кононенко Н. М., Мірзалієв М. Т. Експериментальне вивчення проти виразкової активності екстракту капусти городньої на моделі спирто-преднізолонової виразки шлунка в щурів. *Paragraphs in medicine: materials of the international scientific conference*, Lublin Republic of Poland, 9 March 2017. С. 157–160. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

19. Кононенко Н. М., Мірзалієв М. Т. Перспективи створення нового гастропротекторного засобу на основі капусти городньої. *Ліки - людині: сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали I Міжнар. наук.- практ. конф., м. Харків, 30-31 березня 2017 р. Харків, 2017. С. 180–181. (Особистий внесок – участь в експерименті, аналіз даних, підготовка тез)

Продовж. дод. А

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. III Міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині: сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, Україна, 14-15 березня 2019 р., форма участі – публікація тез).

2. XXVI міжнародна науково-практична конференція молодих учених та студентів «Topical issues of new medicines development» (Харків, Україна, 10-12 квітня 2019 р., форма участі – публікація тез).

3. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвяченій 20-й річниці заснування Дня фарм. працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (Харків, Україна, 19-20 вересня 2019 р., форма участі – публікація тез).

4. II International Scientific and Practical conference «Dynamics of the development of world science» (Vancouver, 23-25 October, 2019, форма участі – публікація тез).

5. I International Scientific and Practical conference «Topical issues in Pharmacy and Medical Sciences» (Tokyo, 21-22 October, 2019, форма участі – публікація тез).

6. . II Міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині: сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, Україна, 28-29 березня 2018 р., форма участі – публікація тез).

7. International scientific conference «Advances of science» (Czech Republic, Karlovy Vary-Ukraine, 28 September 2018, форма участі – публікація тез).

8. I науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, Україна, 18 жовтня 2018 р., форма участі – публікація тез).

9. International scientific conference «Paragraphs in medicine» (Lublin Republic of Poland, 9 March 2017, форма участі – публікація тез).

10. I Міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині: сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, Україна, 30-31 березня 2017 р., форма участі – публікація тез).

Додаток Б

Довідка про впровадження результатів науково-дослідних робіт



Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету МОЗ
України

професор В.В. М'ясоєдов

«10» вересня 2020 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів наукових досліджень до навчального процесу

1. **Найменування пропозиції:** «Вивчення гастропротекторної властивості екстракту капусти городньої
2. **Ким і коли запропонований:** Національний фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра нормальної та патологічної фізіології (61002, м. Харків, вул. Куликівська, 12), аспірант кафедри Мірзалиєв М.Т.
3. **Джерело інформації:** 1) Kononenko N., Mirzaliyev M., Chikitkina V. Study of allergenic properties of dry extract of cabbage garden. Norwegian Journal of development of the international science. 2020. № 48. С. 50-52.
2) Кононенко Н.Н., Мирзалиєв М.Т., Чикиткіна В.В. Исследование безвредности сухого экстракта капусты огородной. Norwegian Journal of development of the international science. 2020. № 46. С. 52-55.
3) Кононенко Н.Н., Мирзалиєв М.Т., Чикиткіна В.В. Исследование противоязвенных свойств сухого экстракта капусты огородной на модели хронической апетатной язвы желудка. Norwegian Journal of development of the international science. 2020. № 38. С. 49-53.
4) Mirzaliyev M., Kononenko N., Chikitkina V. Study of the antiulcer activity of dry extract of garden cabbage on a model of subchronic gastric ulcer. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2019. № 4 (20). С. 4-9.
5) Kononenko N., Mirzaliyev M., Chikitkina V. Influence of dry extract of brassica oleracea on the morphological structure of the gastric mucosa of rats during an experimental ulcer caused by alcohol-prednisolone mixture. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2019. № 3 (19). С. 30-41.
6) Кононенко Н.Н., Мірзалиєв М.Т., Чикіткіна В.В. Вплив сухого екстракту капусти городньої на місцевий неспецифічний протеїназ-інгібіторний потенціал слизової оболонки шлунка на моделі гострої виразки шлунка. Фармацевтичний журнал. 2019. Т.74, № 6. С. 77-84.
4. **Де і коли впроваджено:** у науково-педагогічний процес кафедри фармакології та медичної рецептури ХНМУ при проведенні лекційного курсу та практичних занять за темою «Засоби, що впливають на функцію органів травлення. Гастропротектори»
5. **Результати застосування методу за період з 2020 по 2021 рр.,**
створення нових вітчизняних високоефективних та безпечних лікарських засобів, підвищення ефективності, безпечності лікування та якості життя хворих.
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3)** Поліпшення знань студентів щодо можливості створення нових лікарських засобів на основі БАР лікарських рослин, які забезпечують процеси травлення.
7. **Зауваження, пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження: завідувачка кафедри фармакології та медичної рецептури ХНМУ, д.фарм.н., професор Єрмоленко Т.І.
Протокол засідання кафедри № 2 від 10.09.2020 р.

(підпис)

Продовж. дод. Б

**“ЗАТВЕРДЖУЮ”**Проректор з науково-педагогічної роботи
Національного фармацевтичного
університетупрофесор І.М. Владимірова
28” серпня 2020 р.**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Пропозиція для впровадження:** гастропротекторні властивості екстракту капусти городньої.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПП авторів:** Національний фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра нормальної та патологічної фізіології (61002, м. Харків, вул. Куликівська, 12), аспірант кафедри Мірзалиєв М.Т.
3. **Джерело інформації:**
 Kononenko N., Mirzaliyev M., Chikitkina V. Study of allergenic properties of dry extract of cabbage garden. Norwegian Journal of development of the international science. 2020. № 48. С. 50-52.
 Кононенко Н.Н., Мирзалиєв М.Т., Чикиткіна В.В. Исследование безвредности сухого экстракта капусты огородной. Norwegian Journal of development of the international science. 2020. № 46. С. 52-55.
 Кононенко Н.Н., Мирзалиєв М.Т., Чикиткіна В.В. Исследование противоязвенных свойств сухого экстракта капусты огородной на модели хронической ацетатной язвы желудка. Norwegian Journal of development of the international science. 2020. № 38. С. 49-53.
 Mirzaliyev M., Kononenko N., Chikitkina V. Study of the antiulcer activity of dry extract of garden cabbage on a model of subchronic gastric ulcer. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2019. № 4 (20). С. 4-9.
 Kononenko N., Mirzaliyev M., Chikitkina V. Influence of dry extract of brassica oleracea on the morphological structure of the gastric mucosa of rats during an experimental ulcer caused by alcohol-prednisolone mixture. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2019. № 3 (19). С. 30-41.
 Кононенко Н.М., Мірзалиєв М.Т., Чикіткіна ВВ. Вплив сухого екстракту капусти городньої на місцевий неспецифічний протеїназ-інгібіторний потенціал слизової оболонки шлунка на моделі гострої виразки шлунка. Фармацевтичний журнал. 2019. Т.74, № 6. С. 77-84.
 Kononenko N.M, Mirzaliyev M.T, Ostapets M.O. The effect of the Brassica oleracea extract on the structural components of mucous cells of the stomach in its ulcerative damage. Вісник фармації. 2018. № 1(93). С. 54-57.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра фармакології та фармакотерапії Національного фармацевтичного університету МОЗ України.
5. **Форма впровадження:** навчальний процес, у курсі лекцій та практичних занять за темою «Фармакологія шлунково-кишкового тракту. Гастропротектори».
6. **Ефективність впровадження:** викладається додаткова інформація, що сприяє кращому засвоєнню матеріалу.
7. **Терміни впровадження:** 2020-2021 навчальний рік.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології та фармакотерапії Національного фармацевтичного університету, протокол № 1 від 28 серпня 2020 р.

Відповідальний за впровадження:Завідувач кафедри фармакології та фармакотерапії
Національного фармацевтичного університету,
д.мед.н., професор

С.Ю. Штриголь

Продовж. дод. Б



1. **Пропозиція для впровадження:** гастропротекторні властивості екстракту капусти городньої.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПП авторів:** Національний фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра нормальної та патологічної фізіології (61002, м. Харків, вул. Куликівська, 12), аспірант кафедри Мірзалиєв М.Т.
3. **Джерело інформації:**
 Kononenko N., Mirzaliev M., Chikitkina V. Study of allergenic properties of dry extract of cabbage garden. Norwegian Journal of development of the international science. 2020. № 48. С. 50-52.
 Кононенко Н.Н., Мирзалиєв М.Т., Чикіткіна В.В. Исследование противоязвенных свойств сухого экстракта капусты огородной на модели хронической ацетатной язвы желудка. Norwegian Journal of development of the international science. 2020. № 38. С. 49-53.
 Mirzaliev M., Kononenko N., Chikitkina V. Study of the antiulcer activity of dry extract of garden cabbage on a model of subchronic gastric ulcer. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2019. № 4 (20). С. 4-9.
 Kononenko N., Mirzaliev M., Chikitkina V. Influence of dry extract of brassica oleracea on the morphological structure of the gastric mucosa of rats during an experimental ulcer caused by alcohol-prednisolone mixture. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2019. № 3 (19). С. 30-41.
 Кононенко Н.М., Мірзалиєв М.Т., Чикіткіна В.В. Вплив сухого екстракту капусти городньої на місцевий неспецифічний протеїназ-інгібіторний потенціал слизової оболонки шлунка на моделі гострої виразки шлунка. Фармацевтичний журнал. 2019. Т.74, № 6. С. 77-84.
 Kononenko N.M., Mirzaliev M.T., Ostapets M.O. The effect of the Brassica oleracea extract on the structural components of mucous cells of the stomach in its ulcerative damage. Вісник фармації. 2018. № 1(93). С. 54-57.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією Української медичної стоматологічної академії МОЗ України.
5. **Форма впровадження:** науково-дослідна і науково-педагогічна робота кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією Української медичної стоматологічної академії.
6. **Ефективність впровадження:** викладається додаткова інформація, що сприяє кращому засвоєнню матеріалу.
7. **Терміни впровадження:** 2021-2022 навчальний рік.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією Української медичної стоматологічної академії, протокол № 2 від «15» вересня 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією
 Української медичної стоматологічної академії
 к.мед.н., доцент

Р.В. Луценко

Продовж. дод. Б

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Ректор Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова
акад. НАМН України
д.мед.н., проф. В.М. Мороз

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Пропозиція для впровадження: гастропротекторні властивості екстракту капусти городньої.

2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІП авторів: Національний фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра нормальної та патологічної фізіології (61002, м. Харків, вул. Куликівська, 12), аспірант кафедри Мірзалієв М.Г.

3. Джерело інформації:

Mirzaliyev M., Kononenko N., Chikitkina V. Study of the antiulcer activity of dry extract of garden cabbage on a model of subchronic gastric ulcer. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2019. № 4 (20). С. 4-9.

Kononenko N., Mirzaliyev M., Chikitkina V. Influence of dry extract of brassica oleracea on the morphological structure of the gastric mucosa of rats during an experimental ulcer caused by alcohol-prednisolone mixture. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2019. № 3 (19). С. 30-41.

Кононенко Н.М., Мірзалієв М.Г., Чікіткіна В.В. Вплив сухого екстракту капусти городньої на місцевий неспецифічний протеїназ-інібіторний потенціал слизової оболонки шлунка на моделі гострої виразки шлунка. Фармацевтичний журнал. 2019. Т. 74. № 6. С. 77-84.

Kononenko N.M., Mirzaliyev M.G., Ostapets M.O. The effect of the Brassica oleracea extract on the structural components of mucous cells of the stomach in its ulcerative damage. Вісник фармації. 2018. № 1(93). С. 54-57.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

5. Форма впровадження: науково-педагогічний процес, у курсі лекцій та практичних занять за темою «Фармакологія шлунково-кишкового тракту. Гастропротектори».

6. Ефективність впровадження: наведена інформація розширює уявлення щодо гастропротективної дії рослинних сполук, що сприяє кращому засвоєнню навчального матеріалу.

7. Терміни впровадження: 2020-2021 навчальний рік.

8. Зауваження та пропозиції: немає. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. протокол № 2 від 25 вересня 2020 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри фармакології
Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова
д.мед.н., професор

Н.І. Волощук

Додаток В

Обкладинка Патенту України на корисну модель № 140984
«Спосіб одержання засобу з протизапальною, противиразковою,
репаративною дією»



Продовж. дод. В

Опис до Патенту України на корисну модель № 140984
«Спосіб одержання засобу з протизапальною, противиразковою,
репаративною дією»



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **140984** (13) **U**

(51) МПК (2020.01)

A61K 36/00**A61K 36/31** (2006.01)**G01N 25/14** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ(21) Номер заявки: **u 2019 12242**(22) Дата подання заявки: **26.12.2019**(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.03.2020**(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.03.2020, Бюл.№ 5**(72) Винахідник(и):
**Мірзалиєв Мірзахан Темірланович (UA),
Кузнецова Марина Миколаївна (UA),
Журавель Ірина Олександрівна (UA),
Кононенко Надія Миколаївна (UA),
Чікіткіна Валентина Василівна (UA)**(73) Власник(и):
**Мірзалиєв Мірзахан Темірланович,
вул. Гвардійців-Широнінців, 22, кв. 77, м.
Харків, 61120 (UA)**(74) Представник:
**Лерантович Еліна Томашівна, реєстр.
№285****(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЗАСОБУ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ, ПРОТИВИРАЗКОВОЮ, РЕПАРАТИВНОЮ ДІЄЮ****(57) Реферат:**

Спосіб одержання засобу з протизапальною, противиразковою, репаративною дією включає екстракцію рослинної сировини спиртом етиловим, фільтрацію та упарювання. Як рослинну сировину використовують листя капусти городньої (*Brassica oleracea* L.), віджимають сік, фільтрують, шрот після віджиму соку екстрагують 50 % етанолом один раз у співвідношенні 3:5 протягом 30 хв. при температурі 60 °С, з наступним об'єднанням одержаного екстракту та відфільтрованого соку. Далі висушують екстракт на роторному випаровувачі при температурі 30 °С.

U
UA 140984

Продовж. дод. В

UA 140984 U

Корисна модель належить до хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема до способів отримання лікарських засобів на основі природних компонентів з вираженою протизапальною, противиразковою репаративною дією.

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки - це хронічне, поліетіологічне рецидивуюче захворювання з порушенням нервово-ендокринних і гуморальних механізмів, що регулюють секреторно-трофічні процеси в гастродуоденальній зоні з утворенням виразок. Захворювання характеризується затяжними загостреннями, високою частотою звертання хворих за медичною допомогою, істотним зниженням якості життя та значущими соціально-економічними втратами внаслідок тривалого лікування.

Важливим аспектом у лікуванні виразкової хвороби є застосування лікарських рослин, які проявляють комплексну фармакологічну дію, їх ефективність часто порівняна або перевершує дію лікарських препаратів, вони виявляють менше побічних ефектів.

Відомий також спосіб отримання протимікробного, кровоспинного та цитотоксичного засобу з кори рослин роду вільха (Пат. UA 56771, A61K35/78, Опубл. 15.05.03 р., Бюл. 5), який передбачає знежирення подрібненої сировини хлороформом, екстракцію 70 %-вим етанолом методом дрібної мацерації при загальному співвідношенні сировина-екстрагент 1:10-1:15. Вихід цільового продукту складає 17-24 % від ваги сировини. Проте зазначений спосіб передбачає використання додаткового реагента - хлороформу, що ускладнює технологічний процес та підвищує його вартість.

Відомий спосіб одержання комплексу біологічно активних речовин, що має гепатопротекторну дію (Пат. UA № 30879, A61K 38/43, A61K 9/20, опубл. 15.12.2000 р., Бюл. 7), який полягає в екстракції трави гороху посівного етанолом, упарюванні екстракту до водного залишку з подальшим очищенням хлористим метанолом. Отримання продукту зазначеним способом потребує використання такого токсичного розчинника, як хлористий метанол, і, як наслідок, - додаткового обладнання та створення спеціальних умов для здійснення способу.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб одержання засобу з протизапальною, противиразковою, репаративною дією, в якому шляхом використання листя капусти городньої як сировини, проведення екстракції біологічно активних речовин (БАР) при заданих параметрах способу, одержують засіб з вираженою антимікробною, протизапальною та мембраностабілізуючою дією, причому сам спосіб є економічним та простим у виконанні.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб одержання засобу з протизапальною, противиразковою, репаративною дією включає екстракцію рослинної сировини спиртом етиловим, фільтрацію та упарювання. Як рослинну сировину використовують листя капусти городньої (*Brassica oleracea* L.), віджимають сік, фільтрують, шрот після віджиму соку екстрагують 50 % етанолом один раз у співвідношенні 3:5 протягом 30 хв. при температурі 60 °С, з наступним об'єднанням одержаного екстракту та відфільтрованого соку. Далі висушують екстракт на ротаторному випаровувачі при температурі 30 °С.

Технологічні прийоми та режими здійснення заявленого способу визначені експериментальним шляхом.

Канюста городня (*Brassica oleracea* L.) (Lemos M., Santin J.R., Junior L.C., Niero R., Andrade S.F. Gastroprotective activity of hydroalcoholic extract obtained from the leaves of *Brassica oleracea* var. acephala DC in different animal models. J. Ethnopharmacol. 2011; 138(2):500-507) належить до рослин з потенційною противиразковою дією, що свідчить про доцільність створення нового фітопрепарату для лікування виразкової хвороби на її основі.

Лікарські засоби, виготовлені з капусти городньої (*Brassica oleracea* L.), проявляють протизапальну, антибактеріальну, відхаркувальну, бронхолітичну, сечогінну, гепатопротекторну, антисклеротичну і протипухлинну активність. Листя з *Brassica oleracea* використовують як зовнішнього ранозагоювального і протизапального засобу, сік з листя - як внутрішнього засобу при гастритах, виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки.

Спосіб отримання екстракту полягає в наступному.

Для отримання екстракту зі свіжого листя капусти віджимали сік і фільтрували. Після віджиму соку шрот екстрагували 50 % етанолом один раз у співвідношенні 3:5 протягом 30 хв. при температурі 60 °С. Об'єднували відфільтрований сік з екстрактом та висушували екстракт на ротаторному випаровувачі при температурі 30 °С.

Приклад. Противиразкову дію фармацевтичної композиції, отриманої завдяки способу, що заявляється, вивчали на моделі хронічної виразки шлунка у щурів, викликаній оцтовою кислотою.

Хронічне ураження слизової оболонки шлунка відтворювали у білих нелінійних щурів обох статей масою 180-220 г після 24-годинного голодування без обмеження пиття води. Потім під інгаляційним наркозом проводили лапаротомію і вводили 0,05 мл 30 % розчину оцтової кислоти в підсерозний шар стінки шлунка [8].

Піддослідні тварини були розподілені на 5 груп по 8 тварин у кожній: 1 група - інтактний контроль

Продовж. дод. В

UA 140984 U

(тварини, які отримували розчинник - воду очищену); 2 група - контрольна патологія - тварини з модельованим виразковим пошкодженням; 3-6 - тварини, яким на тлі модельної патології вводили заявлений засіб у дозі 50 мг/кг; препарат порівняння омепразол у дозі 2,5 мг/кг; заявлений засіб у дозі 50 мг/кг сумісно з омепразолом у дозі 2,5 мг/кг; препарат порівняння альтан у дозі 1 мг/кг.

5 Досліджувані препарати вводили внутрішньо шлунково протягом 10 днів, починаючи з другого дня досліджу.

На 10-й день експерименту тварин усіх груп виводили з експерименту, вилучали шлунки, розрізали по великій кривизні, промивали фізіологічним розчином і оцінювали стан СОШ за площею виразкових пошкоджень. Противиразкову активність заявленого засобу оцінювали за здатністю зменшувати площу виразок у дослідних тварин порівняно з групою контрольної патології [9].

Результати дослідження наведені у таблиці.

За отриманими результатами у всіх щурів групи контрольної патології на 10-й день експерименту спостерігали дрібні ерозії і одну глибоку виразку, діаметр якої досягав 6-7 мм.

Заявлений засіб достовірно зменшував середню площу виразкового дефекту у 2,2 разу, виразковий індекс та противиразкова активність склали 11,28 і 54,26 % відповідно. За противиразковою дією заявлена фармацевтична композиція не відрізнялася від інгібітору протонної помпи омепразолу та достовірно в 1,4 разу перевершувала рослинний противиразковий засіб альтан.

Таблиця

Противиразкова дія заявленої фармацевтичної композиції

Групи тварин	Тварини з виразками, %	Середня площа виразок, мм ²	ВІ, у.о.	ПВА, %
Інтактний контроль	0	0	-	-
Контрольна патологія	100	24,66±3,20*	24,66	-
СЕКГ, 50 мг/кг	100	11,28±1,12** ^a #	11,28	54,26
Омепразол, 2,5 мг/кг	100	11,19±1,56** ^a #	11,19	54,62
Альтан, 1 мг/кг	100	16,01±1,60** ^a #	16,01	35,08
СЕКГ, 50 мг/кг + Омепразол, 2,5 мг/кг	100	6,72±1,07** ^a	6,72	72,75

Примітка. * - відмінності статистично достовірні щодо значень інтактного контролю, p<0,05;

** - відмінності статистично достовірні щодо значень контрольної патології, p<0,05;

a - відмінності статистично достовірні щодо значень альтану, p<0,05;

- відмінності статистично достовірні щодо значень СЕКГ+омепразол, p<0,05;

n - кількість тварин у групі.

20 Сумісне застосування заявленого засобу та омепразолу приводило до достовірного зменшення середньої площі виразкових дефектів у 3,7 разу порівняно з контрольною патологією. Досліджувана комбінація засобів за активністю перевершувала на 33 % омепразол, й на 107 % була ефективнішою за альтан.

25 Таким чином, спосіб, що заявлено, дозволяє одержати засіб з противиразковою дією, забезпечити їх максимальне вилучення і раціональне використання лікарської рослинної сировини, дозволить розширити асортимент рослинних противиразкових препаратів для лікування виразкової хвороби шлунка та 12-палої кишки як у вигляді монотерапії, так і у комплексі з інгібіторами протонної помпи.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб одержання засобу з протизапальною, противиразковою, репаративною дією, що включає екстракцію рослинної сировини спиртом етиловим, фільтрацію та упарювання, який **відрізняється** тим, що як рослинну сировину використовують листя капусти городньої (*Brassica oleracea* L.), віджимають сік, фільтрують, шрот після віджиму соку екстрагують 50 % етанолом один раз у співвідношенні 3:5 протягом 30 хв. при температурі 60 °С, з наступним об'єднанням одержаного екстракту та відфільтрованого соку, далі висушують екстракт на ротормному випаровувачі при температурі 30 °С.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601

Продовж. дод. В

(11) 140984

Державне підприємство «Український інститут інтелектуальної власності» (Укрпатент)
Цей паперовий документ ідентичний за документарною інформацією та реквізитами електронному документу з електронним підписом уповноваженої особи Міністерства розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України. Паперовий документ містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами. Для доступу до електронного примірника цього документа з ідентифікатором 1698100320 необхідно: 1. Перейти за посиланням https://sis.ukrpatent.org. 2. Обрати пункт меню Сервіси – Отримати оригінал документу. 3. Вказати ідентифікатор електронного примірника цього документа та натиснути «Завантажити». Уповноважена особа Укрпатенту 10.03.2020   I.С. Матусевич

Додаток Г

**Інформаційний лист про нововведення в сфері Охорони Здоров'я
№ 208-2018 «Використання рослинного екстракту капусти городньої у
якості протизапального та противиразкового засобу при лікуванні
виразкових уражень шлунка»**

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи
(Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 208 - 2018

Випуск 23 з проблеми
«Фармація»
Підстава: рішення ЕПК «Фармація»
Протокол № 103 від 25.10.2017 р.

НАПРЯМ ВПРОВАДЖЕННЯ:
ФАРМАЦІЯ.

**ВИКОРИСТАННЯ РОСЛИННОГО ЕКСТРАКТУ КАПУСТИ
ГОРОДНЬОЇ У ЯКОСТІ ПРОТИЗАПАЛЬНОГО ТА
ПРОТИВИРАЗКОВОГО ЗАСОБУ ПРИ ЛІКУВАННІ ВИРАЗКОВИХ
УРАЖЕНЬ ШЛУНКА**

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

НАЦІОНАЛЬНИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ
МОЗ УКРАЇНИ

А В Т О Р И:

д. мед. н., проф. КОНОНЕНКО Н.М.,
МІРЗАЛІСВ М.Г.

м. Київ

Продовж. дод. Г

Суть впровадження: призначено для оптимізації існуючих схем лікування виразкового ураження шлунка за рахунок використання сухого екстракту капусти городньої (*Brassica oleracea* L.).

Пропонується для впровадження в науково-дослідних лабораторіях вищих медичних (фармацевтичного) навчальних закладів, науково-дослідних установ.

В Україні на виразкову хворобу (ВХ) страждає 3,5-12% населення, причому 35-47% з них – працездатного віку. Відсоток життєво небезпечних ускладнень (таких як перфорація виразки, виразковий стеноз, кровотеча) не зменшується, що зумовлює соціально-економічну значимість даної проблеми. Незважаючи на сучасні досягнення в фармакотерапії ВХ, це захворювання характеризується загостреннями та не піддається остаточному лікуванню.

В останні роки застосування антихелікобактерної терапії значно підвищило ефективність противиразкової терапії та скоротило частоту виникнення рецидивів захворювання. Однак реінфікування хелікобактером, а, отже, необхідність проведення повторної сануючої терапії зі зміною антибіотика і формування стійких форм інфекції потребує пошуку нових, патогенетично обґрунтованих шляхів лікування ВХ. Це відкриває перспективи для розробки нових ефективних та безпечних засобів для лікування виразкових уражень шлунка та впровадження їх у гастроентерологічну практику.

У цьому аспекті у фармакотерапії ВХ як важливе доповнення використовують лікарські рослини, що мають широкий спектр фармакологічної дії. Капуста городня (*Brassica oleracea* L.) містить вітаміни К (2 мг%), С (25-66 мг%), Р-активні речовини (до 210 мг%), В1 (0,25 мг%), В2, пантотенову кислоту, вітамін Н, фолієву кислоту, нікотинову кислоту, токоферол, каротеноїди; 16 вільних амінокислот, противиразковий фактор "вітамін U", вільний тиоціанат, глікозиди - глікобрасіцин, неогмокобрасіцин; тіоглікозид - прогоїтрін; мінеральні солі калію, натрію, кальцію, магнію, заліза і мікроелементи - срібло, титан, молібден, нікель, ванадій; різноманітні ферменти (аскорбіназу, пероксидазу, цитохромоксидази); вуглеводи (3,66%), глюкозу, фруктозу, сахарозу.

Вивчення лікувального ефекту капусти городньої проводили на моделі спирто-преднізолонової виразки шлунка в шурів. Досліджена слизова оболонка фундального та пілоричного відділів шлунка шурів: після одноразового внутрішньошлункового введення спирто-преднізолонової суміші (0,6 мл/100г маси спирт етиловий 80° + преднізолон у дозі 20 мг/кг) – контрольна патологія (КП); після профілактично-лікувального (за 1 годину до

Продовж. дод. Г

і через 1 годину після отримання суміші) введення сухого екстракту капусти у дозах 30 мг/кг, 40 мг/кг, 50 мг/кг, 60 мг/кг; після лікувально-профілактичного введення альтану (препарат порівняння) у дозі 1 мг/кг; інтактних шурів – інтактний контроль.

Як свідчать результати дослідження, екстракт капусти городньої виявляє виражені гастропротекторні властивості. При цьому, виразність впливу залежала від дози екстракту: з підвищенням дози досліджуваного екстракту скорочувалася не тільки частка шурів з патологією, а і виразність самої патології. Гемодинамічні розлади та набряк строми слизової оболонки у всіх тварин виразно зменшені, лише у поодиноких шурів, яким екстракт капусти вводили у дозі 30 мг/кг, спостерігали дрібні окремі ділянки з розширенням частини підепітеліальних капілярів без ознак виразного їх повнокров'я. В цілому, з підвищенням дози екстракту, все більший об'єм слизової оболонки на мікропрепаратах мав типову для досліджених відділів гістологічну будову. Потужність мукоїдного синтезу клітинами покривно-ямкового епітелію, додатковими клітинами власних і інтермідіарних залоз, клітинами пілоричних залоз виразно збільшена порівняно з контрольною патологією і суттєво не відрізнялася між групами.

Порівняльна напівкількісна оцінка корегуючого впливу різних доз екстракту капусти на виразність морфологічних ознак гострого виразково-ерозивного процесу у слизовій оболонці шлунка подана у таблиці.

Як видно з таблиці, екстракт капусти у всіх досліджених дозах справляв позитивний вплив на стан слизової оболонки шлунка шурів в умовах експериментальної виразки. З підвищенням дози екстракту до 40 мг/кг і 50 мг/кг ефективність впливу підвищується. Найбільш ефективною серед досліджених доз екстракту виявляється доза 50 мг/кг. Альтан поступається дослідженим дозам екстракту капусти або за всіма, або за більшістю обраних параметрів.

Отримані результати свідчать про виражені протизапальні та противиразкові властивості сухого екстракту капусти городньої та обґрунтовують доцільність його подальшого доклінічного та клінічного вивчення як перспективного засобу для лікування виразкової хвороби шлунка. Впровадження гастропротекторного засобу на основі сухого екстракту капусти городньої в практичну медицину для лікування виразкової хвороби шлунка дозволить підвищити ефективність, безпечність, а також скоротити терміни лікування виразкових уражень.

Інформаційний лист про нововведення відповідає напрямку наукових досліджень Національного фармацевтичного університету «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ державної реєстрації НДР: 0114U000956, термін виконання 2014-2019 рр.).

Продовж. дод. Г

Таблиця – Вплив екстракту капусти на виразність морфологічних ознак патологічного процесу у шлунку щурів, бали, Ме (LQ;UQ), (n=10)

Групи щурів	Ознаки			
	Наявність деструкцій	Набряк строми	Гемокапілярні розлади	Потужність ШПК-реакції поза зон деструкцій
Інтактний контроль	0 (0;0)	0 (0;0)	0 (0;0)	3 (3;3)
Контрольна патологія	4 (3;4)*	3 (3;3)*	3 (2;3)*	1 (1;1)*
КП + екстракт капусти 30мг/кг	3 (2;4)*	0 (0;1)**	1 (0;1)**	3 (2;3)**
КП + екстракт капусти 40мг/кг	1(0,5;2)*/** /#	0(0;0)**	0(0;0)**	3(3;3)**
КП + екстракт капусти 50мг/кг	0,5(0;0,5)** /#	0(0;0)**	0(0;0)**	3(3;3)**
КП + екстракт капусти 60мг/кг	0,5(0,5;1)*/ **/ #/ ω	1(0;1)**	0(0;0)**	3(2;3)**
КП+ альтан 1 мг/кг	1(0;1)**/#	2(2;2)*/**/# / ψ/ ω/ φ	1(1;2)*/**/ψ/ ω/ φ	2(2;2)*/**/ ψ/ ω
p	0,0010	0,0002	0,0007	0,0037

Примітки:

1. - відмінності статистично значущі відносно групи ІК;
2. ** - відмінності статистично значущі відносно групи КП;
3. # - відмінності статистично значущі відносно групи ЕК 30 мг/кг;
4. Ψ - відмінності статистично значущі відносно групи ЕК 40 мг/кг;
5. ω - відмінності статистично значущі відносно групи ЕК 50 мг/кг;
6. φ - відмінності статистично значущі відносно групи ЕК 60 мг/кг.

За додатковою інформацією звертатись до авторів листа: Кононенко Н.М., Мірзалієв М.Т., тел. (057)706-30-66, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002.

Відповідальний за випуск: О. Мислицький.

Підписано до друку 07.12.2018. Друк арк. 0,13. Обл.-вид. арк. 0,08. Тир. 112 прим.

Замовлення № 208. Фотоофсетна лаб. Укрмедпатентінформ МОЗ України, 04655, Київ, проспект Степана Бандери, 19 (4 поверх).