

Шараева Эмира Николаевна

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
ЖЕЛУДКА БЕЛЫХ КРЫС ПРИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЯЗВАХ**

16.00.02 – патология, онкология и морфология животных

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Улан-Удэ, 2006

Работа выполнена на кафедре гистологии и патоморфологии ФГОУ ВПО «Бурятская государственная сельскохозяйственная академия им. В.Р.Филиппова»

Научный руководитель: – доктор биологических наук, профессор
Сиразиев Ромазан Закарьянович

Официальные оппоненты: – доктор биологических наук, профессор
Лебедева Светлана Николаевна
– доктор ветеринарных наук, профессор
Кухаренко Наталья Степановна

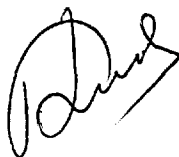
Ведущая организация: ФГОУ ВПО «Бурятский государственный университет»

Защита состоится 28 июня 2006 г. на заседании диссертационного совета Д 220.006.01 при ФГОУ ВПО «Бурятская государственная сельскохозяйственная академия им. В.Р.Филиппова» (670020, г.Улан-Удэ, ул. Пушкина, 8; Факс (8-301-2) 44-21-33; E-mail – bgsha @ bgsha.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГОУ ВПО «Бурятская государственная сельскохозяйственная академия им. В.Р.Филиппова»

Автореферат разослан 26 мая 2006 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат биологических наук, доцент



Р.Д.Бодиев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

1.1. Актуальность темы. Одной из важнейших проблем медицинской, ветеринарной науки и практики является профилактика и лечение заболеваний пищеварительной системы, имеющих большой удельный вес среди заболеваний внутренних органов. Язва желудка и двенадцатиперстной кишки сопровождается хроническим течением и длительной потерей работоспособности человека и существенным снижением продуктивности животных.

Наиболее распространенным способом лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки до 70-х годов XX века являлось применение в основном антацидов и диетического питания, что приводило к частым осложнениям и оперативному лечению (Ильченко А.А., 2000). Появление препаратов, блокирующих продукцию соляной кислоты, значительно повысило эффективность противоязвенной терапии, но эти препараты не решили важной проблемы, касающейся рецидивов язвенной болезни.

Обнаруженным в пилородоуденальном отделе слизистой оболочки желудка спиралевидным бактериям (*Helicobacter pylori*) придается особое значение в этиологии и патогенезе хронического гастрита, язвенной болезни, а затем и рака желудка. J.R.Warren, B.J.Marshall за работу в этой области в 2005 г. удостоены Нобелевской премии.

Широкое применение в коррекции и лечении нарушений кишечной микроэкологии нашли пробиотики из представителей индигенной или транзиторной микрофлоры, обладающие антибактериальным действием в отношении условно-патогенных бактерий и стимулирующие неспецифическую резистентность и иммунитет макроорганизма.

Несмотря на значительные успехи в изучении патогенеза язвенной болезни желудка и кишечника, наличие и разработке многих современных препаратов для их предупреждения и лечения (Лыкова Е.А. и др., 1966; Денисенко П.П. и др., 1979; Шишков В.П., Налетов Н.А., 1980; Гусаков С.Д. и др., 1983; Gismondo M.K. et al., 1990; Дегтярева И.И. и др., 1995; Максарева Д.Д., 1998; Вахрушкина А.Г., 2002; Жаров А.В. и др., 2001; Комаров Ф.И. и др., 1995; Mishetti P., 1995; Матыпов Д.Л., 1997; Цыремпилов С.В., 2002; Батаева В.Г., 2003; Кухаренко Н.С. и др., 2003; Хозиев А.М., 2004; Митыпова Е.Н., 2005), уровень заболеваемости среди людей и животных остается высоким. Большое биологическое, социальное значение для медицины и ветеринарии приобретает создание и применение новых лекарственных средств, особенно препаратов природного происхождения, обладающих антиульцерогенным и гастрозащитным действием.

Анализ литературных источников свидетельствует, что вопросы терапевтической эффективности, динамики биохимических показателей крови, содержимого желудка и желудочного сока животных и человека при применении препаратов природного происхождения в определенной степени отражены в науке и практике. Однако, крайне мало информации об изменениях структурно-функциональной организации органов желудочно-кишечного тракта, особенно под влиянием пробиотиков, которые могли бы послужить основой для обоснованного их применения.

1.2. Цель и задачи исследований. Работа является самостоятельным разделом комплексной научно-исследовательской темы кафедры гистологии и патоморфологии ФГОУ ВПО «Бурятская государственная сельскохозяйственная академия им.В.Р.Филиппова» (номер государственной регистрации 01970005368).

Целью исследования явилось изучение структурно-функциональных изменений при язвах желудка у белых крыс и под влиянием «Биофира».

Для достижения указанной цели были определены следующие задачи:

- 1) изучить морфофункциональное состояние слизистой оболочки стенки желудка под влиянием препарата «Биофир»;
- 2) проанализировать биохимические показатели желудочного сока, крови, гомогената желудка белых крыс под действием препарата «Биофир»;
- 3) выявить особенности гастропротективного действия препарата «Биофир» при экспериментальных язвах желудка у белых крыс.

1.3. Научная новизна работы. Изучено противовоспалительное и гастрозащитное действие препарата «Биофир» на белых крысах. Установлено, что курсовое применение бирфира способствует ускоренному восстановлению структурно-функциональной организации слизистой оболочки желудка, оказывает положительное влияние на биохимические показатели крови и желудочного сока. Препарат «Биофир» по эффективности не уступает фармакопейному препарату «Плантаглоциду». Полученные морфологические и биохимические результаты свидетельствуют об информационной ценности методик для проведения более полной оценки степени тяжести патологических состояний и целесообразности применения испытуемых средств при различных заболеваниях желудка у животных.

1.4. Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные результаты о лечебно-профилактическом действии биофира существенно расширяют и дополняют имеющиеся сведения о влиянии пробиотиков на течение патологических процессов и функциональное состояние желудка. Установлено, что «Биофир» оказывает стимулирующее влияние на регенераторные процессы в желудке за счет активизации клеточной и тка-

новой регенерации, способствует улучшению биохимических показателей крови и нормализации функционального состояния органа, обеспечивает повышение активности эндогенной антиоксидантной системы, что свидетельствует о выраженном ингибирующем его действии на процессы гиперлипопероксидации. Научные данные позволяют рекомендовать «Биофир» для коррекции и лечения гастритов и язвенной болезни желудка.

1.5. Основные положения, выносимые на защиту:

- Положительная динамика морфофункционального состояния желудка и биохимических показателей крови под влиянием биофира;

- Применение биофира белым крысам стимулирует у животных регенераторные процессы при экспериментальных повреждениях тканей стенки желудка;

- Биофир при оральном применении обладает гастропротективной, противоязвенной эффективностью;

1.6. Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены и одобрены на: 8-ой Международной Пушкинской школо-конференции молодых ученых «Биология – наука XXI века» (Пушино, 2004); 2-ой Международной научно-практической конференции «Новые медицинские технологии в охране здоровья здоровых, диагностике, лечении и реабилитации больных» (Пенза, 2004); конференции молодых ученых Сибирского федерального округа «Научное обеспечение устойчивого развития АПК в Сибири» (Улан-Удэ, 2004); международной научно-практической конференции «Проблемы и перспективы ветеринарии в XXI веке», посвящённой 70-летию факультета ветеринарной медицины ФГОУ ВПО «Бурятская ГСХА им. В.Р.Филиппова» (Улан-Удэ, 2005).

1.7. Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ.

1.8. Внедрение. Полученные данные используются в учебной и научной работе на кафедрах общей биологии, анатомии, гистологии, морфологии, физиологии и патофизиологии, ветсанэкспертизы, фармакологии, зоогигиены Бурятской, Иркутской, Красноярской, Приморской сельскохозяйственных академий, Казанской, Омской, Санкт-Петербургской государственных академий ветеринарной медицины, Алтайского, Дальневосточного, Оренбургского госагроуниверситетов, Хакасского госуниверситета, Института свиноводства им. А.В.Квасницкого Украинской академии аграрных наук (г. Полтава, Украина).

1.9. Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, анализа полученных результатов, выводов, практических предложений, списка литературы, включающего 250 источников, из них 62 зарубежных авторов. Диссертация из-

ложена на 126 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 11 таблицами и 17 микрофотографиями.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и методы исследований. Экспериментальная работа выполнена на кафедре гистологии и патоморфологии ФГОУ ВПО «Бурятская государственная сельскохозяйственная академия им. В.Р. Филиппова» на 130 белых беспородных крысах массой 180-200г, содержащихся в стандартных условиях вивария.

С целью изучения влияния препарата «Биофир» при язвах желудка была использована классическая экспериментальная модель апетатной язвы по S.Okabe, C.J.Pfeiffer (1971), моделирование гастрита введением ацетилсалициловой кислоты (Оболенцева Г.В. и др., 1984).

Для проведения эксперимента апетатной язвы по Окабе по принципу аналогов было подобрано 4 группы животных, находящихся в одинаковых условиях содержания и кормления:

1) Контрольная группа. Животным в течение 21 дня орально через зонд вводили дистиллированную воду (n=30).

2) Опытная группа 1. Крысам в течение 21 дня внутрижелудочно применяли биофир по два мл ежедневно (n=30).

3) Опытная группа 2. Животным в течение 21 дня через зонд орально задавали фармакопейный препарат плантаглюцид по аналогичной с опытной группой схеме (n=30).

4) Интактная. Анализы животных этой группы (n=10) использовались для сравнения с контрольной, а результаты исследований крыс контрольной группы сопоставляли с опытными животными.

В эксперименте с аспириновым гастритом подобрано 3 группы:

1) Контрольная группа (n=10). Крысам в течение 10 дней 1 раз в сутки через зонд задавали 300 мг/кг массы животного ацетилсалициловую кислоту.

2) Опытная группа 1 (n=10). Животным внутрижелудочно через зонд вводили ацетилсалициловую кислоту и биофир.

3) Опытная группа 2 (n=10). Животным через зонд орально задавали ацетилсалициловую кислоту и плантаглюцид в дозе 300 мг/кг массы.

Материал для гистологического, биохимического и математического анализа получали поэтапным умерщвлением крыс в эксперименте по Окабе на 7-е, 14-е, 21-е сутки и через сутки после последнего введения ацетилсалициловой кислоты.

2.2. Методы, используемые для оценки морфофункционального состояния желудка

Оценку морфофункционального состояния слизистой оболочки желудка подопытных и контрольных животных проводили гистологическими

исследованиями. Для чего пробы тканей из области язвенного поражения желудка, участков прилежащих к язве и участков более отдаленных от язвы фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином, по ван Гизон (Ромейс Б., 1953; Роскин Г.И., Левинсон А.Б., 1957; Меркулов Г.А., 1969). Морфометрический анализ деструкций слизистой оболочки желудка проводили с использованием индекса Паулса.

Для оценки фармакотерапевтической эффективности препарата «Биофир» при ацетатной язве желудка у белых крыс определяли темп желудочной секреции, кислотность желудочного сока методом Михаэлиса (Малов Ю.С., 1994). Оценку уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тканях желудка проводили изучением содержания малонового диальдегида (МДА) в гомогенате стенки органа по методу И.Д.Стальной и Т.Г.Гаришвили (1977).

Биохимические исследования крови проводили с использованием автоматического анализатора «Сапфир-400» (Япония). В сыворотке крови выявляли общий белок, общий билирубин, холестерин, α -холестерин, железо, триглицериды, мочевую кислоту, щелочную фосфатазу, γ -глутаминтрансаминазу.

Изучение гистологических препаратов и микрофотографирование велось с использованием микроскопов фирмы «Carl Zeiss», «Motic» (со встроенной видеокамерой, компьютерным видеозахватом и программой Soft VidCap 32).

Статистическую обработку математических данных осуществляли с использованием работ Н.А. Плохинского (1970), Р.З. Сиразиева с соавт. (2005) и программы Microsoft Excel. При биометрической обработке числового массива контрольную группу сравнивали с интактной, а опытные группы сопоставляли с контрольной.

2.3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ АНАЛИЗ

2.3.1. Морфофункциональное состояние желудка белых крыс при ацетатной язве по Окабэ и под влиянием препарата «Биофир»

На 7-е сутки эксперимента при макроскопическом осмотре слизистой оболочки желудка белых крыс отмечается отечность, сглаженность рельефа, гиперемия, пылевидные кровоизлияния, единичные эрозии. У контрольных животных в 100 % случаях отмечаются точечные кровоизлияния, эрозии - у 80% крыс (табл.1), площадь язвенных дефектов составляет $116,6 \pm 2,31 \text{ мм}^2$ (табл. 2). У животных, получавших препараты «Биофир» (60%) и плантаглоцид (70%), реже обнаруживаются точечные кровоизли-

нения, достоверно меньше площадь язвенных дефектов ($10,7 \pm 2,03$; $19,2 \pm 2,16$; $P < 0,001$). Крысы с эрозиями в первой опытной группе составляют 50%, а во второй - 60 %. Индекс Паулса для точечных кровоизлияний в контрольной группе равен $3,5 \pm 0,32$, в опытных - $2,7 \pm 0,23$ и $2,9 \pm 0,19$. Индекс Паулса для эрозий соответственно составляет $4,3 \pm 0,26$; $3,3 \pm 0,18$; $3,7 \pm 0,21$.

Площадь язвенных дефектов на 14-е сутки в группах биофира ($0,7 \pm 0,04$ мм²) и плантаглюцида ($5,3 \pm 1,08$ мм²), в отличие от предыдущего срока, становится меньше соответственно в 10,0 и 3,6 раза, у контрольных крыс эти показатели больше в 89,0 и 11,8 раза.

В последующие сроки исследований численность животных с точечными кровоизлияниями в опытных группах, по сравнению с контрольными крысами, снижается, достигая на 21-е сутки исследований у крыс, которым задавали биофир - 20%, эрозии у них не обнаруживаются. Достоверно уменьшается индекс Паулса для точечных кровоизлияний и для эрозий, язвенные дефекты к концу эксперимента не выявляются. Несколько медленнее динамика по аналогичным показателям в группе плантаглюцида.

Подобные результаты получены японскими исследователями, оральное введение живых лактобацилл больным с язвой желудка на протяжении 30 суток приводит к излечиванию язвенного процесса (50%) и полной элиминации (30%) *Helicobacter pilori* (Aiba Y. et.al., 1996; Koga Y. et.al., 1996).

Гистологические исследования свидетельствуют, что на 7-е сутки все животные имеют поражение слизистой оболочки, включая подслизистую основу, и мышечной оболочки желудка.

У контрольных животных слизистая оболочка непораженного участка желудка «нависает» над язвенным дефектом. Противоположный край язвенного дефекта пологий. У круто нависающего края слизистая оболочка тесно соприкасается с мышечной оболочкой. На дне язвенного дефекта выявляется толстый слой фиброзной некротизированной ткани и ясного отграничения некротической зоны от нижележащих тканей не выявлено. На дне язвенного дефекта выявлено разрушение мышечного слоя, пучки мышечных клеток фрагментированы. В тканях дна язвы и в слизистой оболочке стенки желудка наблюдается интенсивная клеточная инфильтрация. В тканях, граничащих с язвой, просматриваются хаотично расположенные клетки, строма пропитана фибриноидным содержимым. На краях язвенного повреждения отмечаются расширения кровеносных сосудов и стазы. В близлежащих участках наблюдаются деструктивные изменения в покровном и железистом эпителии слизистой оболочки желудка. Просветы желез резко расширены, часть париетальных, а также добавочных кле-

Табл. 1

Морфофункциональное состояние желудка белых крыс при вводе по Окабэ и под влиянием препарата «Биофир» ($M \pm m$; $n=100$)

Показатели	Группы животных				
	Инт.акт.	Сроки иссл., сут.	Контрольная	Опытная 1	Опытная 2
МДА гомогената желудка, ммоль/г	$0,013 \pm 0,0007$	7 14 21	$0,07 \pm 0,0002^{***}$ $0,06 \pm 0,008^{***}$ $0,07 \pm 0,009^{***}$	$0,044 \pm 0,0002^{***}$ $0,044 \pm 0,0002^{***}$ $0,032 \pm 0,0120^{***}$	$0,026 \pm 0,0008^{***}$ $0,029 \pm 0,0004^{***}$ $0,021 \pm 0,0004^{***}$
Темп желудочной секреции, мл/100	$0,6 \pm 0,01$	7 14 21	$0,2 \pm 0,01^{***}$ $0,2 \pm 0,02^{***}$ $0,2 \pm 0,01^{***}$	$0,4 \pm 0,01^{***}$ $0,5 \pm 0,01^{***}$ $0,5 \pm 0,02^{***}$	$0,4 \pm 0,01^{***}$ $0,5 \pm 0,02^{***}$ $0,4 \pm 0,04^{***}$
Общая кислотность, ед.титра	$139,1 \pm 1,28$	7 14 21	$37,8 \pm 2,14^{***}$ $40,1 \pm 2,67^{***}$ $40,5 \pm 1,84^{***}$	$48,3 \pm 2,72^{**}$ $53,2 \pm 2,65^{**}$ $58,3 \pm 3,22^{***}$	$40,3 \pm 2,95$ $41,2 \pm 2,51$ $43,1 \pm 2,52$
Свободная соляная кисл. ед. титра	$48,4 \pm 2,05$	7 14 21	$10,2 \pm 0,71^{***}$ $10,9 \pm 0,52^{***}$ $13,3 \pm 0,96^{***}$	$16,8 \pm 1,42^{***}$ $18,6 \pm 1,39^{***}$ $28,5 \pm 1,53^{***}$	$12,4 \pm 1,51$ $14,5 \pm 1,74$ $18,3 \pm 1,64^{*}$
Дебит-час солян. кисл. мкл/100г	$83,4 \pm 5,68$	7 14 21	$19,4 \pm 1,63^{***}$ $21,6 \pm 1,39^{***}$ $31,2 \pm 1,42^{***}$	$48,3 \pm 2,69^{***}$ $50,2 \pm 2,56^{***}$ $56,5 \pm 3,26^{***}$	$39,2 \pm 2,43^{***}$ $41,1 \pm 2,86^{***}$ $43,4 \pm 2,62^{***}$
%жив-х с точечными кровоизлиян.	Нет	7 14 21	100 90 80	60 60 20	70 60 30
Индекс Паула точеч. кровоизлиян.	Нет	7 14 21	$3,5 \pm 0,32$ $3,3 \pm 0,27$ $3,1 \pm 0,22$	$2,7 \pm 0,23^{*}$ $2,1 \pm 0,17^{**}$ $0,8 \pm 0,15^{***}$	$2,9 \pm 0,19$ $2,2 \pm 0,21^{**}$ $1,2 \pm 0,14^{***}$
%животных с эрозиями	Нет	7 14 21	80 80 60	50 40 Нет	60 50 20
Индекс Паула для эрозий	Нет	7 14 21	$4,3 \pm 0,26$ $2,9 \pm 0,20$ $3,0 \pm 0,17$	$3,3 \pm 0,18^{**}$ $2,0 \pm 0,19^{**}$ нет	$3,7 \pm 0,21$ $2,3 \pm 0,25^{*}$ $1,3 \pm 0,18^{***}$

Примечание: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$;

Табл. 2

**Регенерация язвы желудка белых крыс под влиянием
препарата «Биофир» ($M \pm m$, $n=90$)**

Сроки исследования (сут.)	Площадь язвенных дефектов мм ²		
	Группы животных		
	Контроль	Опыт 1	Опыт 2
7	116,6 $\pm$ 2,31	10,7 $\pm$ 2,03***	19,2 $\pm$ 2,16***
14	62,6 $\pm$ 1,45	0,7 $\pm$ 0,04***	5,3 $\pm$ 1,08***
21	35,2 $\pm$ 1,39	не выявлено	2,3 $\pm$ 0,48***

ток деформированы. Поверхностный слой язвы образован бесструктурными некротическими массами, слизью, фибрином, десквамированным эпителием, отмечается инфильтрация слизистой оболочки клеточными элементами. Это так называемая «зона деструкции» или «зона тканевого детрита». Выраженность зоны детрита рассматривается как показатель активности язвенного процесса. Очищение дна язвы от детрита начинается с периферии. Эпителий подрастает под некротические массы и отслаивает их от подлежащей ткани.

На 7-е сутки у крыс, получавших биофир, отмечается отторжение некротических масс, которое начинается с периферии и сопровождается очищением дна язвы. Под слоем бесструктурных некротических масс хорошо просматривается фибриноидный слой, в котором происходит полная деструкция волокон и основного вещества соединительной ткани. По периферии язвы в тканях выявлена макрофагальная реакция.

В фибриноидном слое обнаружены немногочисленные эозинофильные клетки, отдельные из них окружены светлым ободком. Поверхностные участки фибриноидного слоя некроза граничат с зоной тканевого детрита. Слой имеет рыхлую структуру, диффузно инфильтрирован макрофагами и нейтрофильными полиморфноядерными лейкоцитами.

По данным И.В.Маева (2003), нейтрофильные лейкоциты оказывают антимикробное действие за счёт высокой фагоцитарной активности и их способности вырабатывать интерферон, что обеспечивает улучшение иммунных процессов и репаративной регенерации.

Клеточные элементы более глубокого слоя состоят, преимущественно, из фибробластов. Многие клетки подвержены разрушению, а соединительнотканная основа пропитана фибрином.

По мнению Э.Г.Улумбекова, Ю.А.Челышева (1997), Ю.И.Афанасьева, Н.А.Юриной (1999), при воспалении и заживлении ран фибробласты активизируются макрофагами, пролиферируют и мигрируют к месту повреж-

дения, связываясь с фибриллярными структурами через фибронектин, фибробласты содержат коллагеназы – ферменты, разрушающие коллаген.

Под тканевым детритом расположена зона грануляционной ткани с разной степенью выраженности лимфоплазматитарной инфильтрации. Местами грануляционная ткань располагается непосредственно под зоной детрита, здесь она характеризуется наименьшей зрелостью, с вертикально расположенными капиллярами, заполненными кровью.

На 14-е сутки развития экспериментальной язвы желудка у всех животных отмечаются точечные кровоизлияния и значительные по площади участки эрозий. Микроскопически поражения стенки желудка у контрольных крыс отличаются глубиной проникновения, захватом подслизистой основы и большей части мышечной оболочки. На поверхности язвенного дефекта выявляется толстый слой гнойно-некротических масс. Отмечается резкое нарушение тонуса гладкой мускулатуры желудка, что выражалось гастростазом и перерастяжением стенки желудка. Среди клеточных элементов в грануляционной ткани преобладают фибробласты, которые располагаются хаотично и с горизонтальной ориентацией. Коллагеновые фибриллы подвергаются разрыхлению и лизису, что может быть связано с влиянием протеолитических ферментов.

В более глубоких слоях грануляционной ткани выявлен продуктивный эндо- и периваскулит вен и артерий, периваскулярная лимфо- и плазмоклеточная инфильтрация.

На дне и краях язв значительным изменениям подвержены кровеносные сосуды. В сосудах, оказавшихся в зоне некроза или вблизи ее, видна воспалительная инфильтрация стенок, фибриноидный некроз. При этом повреждаются все оболочки сосудов, утолщается интима. В краях пораженного участка в большинстве случаев встречаются кровеносные сосуды с утолщенными стенками.

По мнению В.Т.Ивашкина и др. (1990), Zhang X.B. et al. (1991), резистентность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в значительной степени зависит от регионарного кровотока. Недостаточность кровоснабжения вызывает нарушение структурной целостности слизистой оболочки желудка, множественные эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны.

На 21-е сутки у контрольных крыс грануляционная ткань имеет однородное строение, толщина её неодинаковая. Здесь больше беспорядочно в различных направлениях переплетающихся пучков коллагеновых волокон. Оболочки стенки сосудов выражены. В мышечной оболочке развивается рубцовая ткань. В лимфатических сосудах выявляется лимфостаз. По краям язвы обнаруживаются глубокие атрофические изменения. В подслизис-

том слое и мышечной оболочке стенки желудка выявляется лейкоцитарная инфильтрация, а в соединительнотканной основе подслизистого слоя, кроме того, наблюдаются деструктивные изменения.

Наши данные подтверждают мнение Ю.А.Кучерявого (2002), что одной из причин снижения репаративных возможностей слизистой оболочки желудка при язвенной болезни является способность продуктов перекисного окисления липидов тормозить процессы пролиферации

Вокруг язвы и вглубь мышечной оболочки распространяется незрелая грануляционная ткань. Проникая между пучками гладкомышечных клеток мышечной оболочки, она вызывает ее склероз и фрагментацию.

Микроскопическая картина язв стенки желудка на 14-е сутки у крыс, которые получали биофир, характеризуется отсутствием зоны экссудации или тканевого детрита. В стенке желудка обнаруживается усиление васкуляризации.

По мнению Б.В.Тараканова и Т.А.Николичевой (2000), пробиотики положительно влияют путём восстановления гистоструктуры желудочно-кишечного тракта.

По нашим наблюдениям, в поле зрения много диапедезных кровоизлияний. В этих же участках просматриваются капилляры с выраженными структурными изменениями эндотелия, разрушенные гладкомышечные клетки, что свидетельствует о распространении некробиотических изменений на грануляционную ткань. Отторжение некротических масс нужно рассматривать, как показатель начала репарации.

Полноценное очищение дна язвы является процессом активным, в котором происходит не просто отторжение некротизированной ткани в просвет желудка, но также участвует эпителий, начинающий подрастать под некротические массы и отслаивающий их от подлежащей ткани и от протеолиза. Фибриноидный слой, в отличие от контрольных животных, содержит более тонкие волокна, контуры их расплывчаты.

В слизистой оболочке клеточные элементы расположены хаотично, среди них довольно много фибробластов, нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов. Эти клетки участвуют в рассасывании фибриноидных масс и клеточного детрита, т.е. участвуют в очищении дна язвы значительно быстрее, чем в контроле.

В эти же сроки просматривается хорошо васкуляризированная грануляционная ткань с большим количеством фибробластов и с разной степенью лимфоцитарной инфильтрации.

Грануляционная ткань выглядит более зрелой. В ней увеличивается количество и происходит разрастание сети коллагеновых волокон. Стенки сосудов утолщены. Важную роль в заживлении язвенных дефектов играет

образование кровеносных сосудов. К 14-м суткам уже формируется новая капиллярная сеть. Стимуляция ангиогенеза в грануляционной ткани резко ускоряет заживление экспериментальных язв.

В грануляционной ткани нами обнаружено заметное увеличение численности фибробластов и макрофагов. Отек и воспалительная инфильтрация выражены слабее, плотнее становится сеть коллагеновых волокон. Стенки сосудов оформлены. Созревание ткани определяется наличием большого количества активных коллагенпродуцирующих соединительнотканых клеток. Наиболее дифференцированная грануляционная ткань с минимальными признаками воспалительной инфильтрации обнаруживается по краям язвы под регенерирующим эпителиальным пластом.

По сообщению Э.Г.Улумбекова, Ю.А.Челышева (1997), В.И.Соколова, Е.И.Чумасова (2004), фибробласты синтезируют вещества внеклеточного матрикса: фибриллярные белки (коллаген, эластин), несulfатированные и sulfатированные гликозаминогликаны. Фибробласты регулируют функцию Т-лимфоцитов, тромбоцитов, эндотелиоцитов, нейромедиаторов и гормонов. Разрушая коллаген и синтезируя новый, фибробласт способен к его перестройке и образованию рубцов.

К 21-м суткам у опытных крыс в грануляционной ткани содержание сосудистых и клеточных элементов уменьшается, а волокнистых структур - увеличивается. В более глубоких слоях волокна расположены плотнее, а фиброзирующийся слой приобретает черты развитой грануляционной и созревающей рубцовой ткани. На грануляционную ткань с края язвы наползает здоровый участок слизистой и сливается с дном язвы.

Рубцовая ткань представлена соединительной тканью. Она проникает за пределы самого язвенного дефекта в подслизистую основу, располагаясь между пучками миоцитов мышечной оболочки, вызывая ее склероз. В дальнейшем фиброзирующий слой созревает и превращается в рубцовую ткань, а сверху на нее наплывает регенерат слизистой оболочки.

Введение препарата сравнения – плантаглоцида также положительно сказывается на регенерации язвы желудка белых крыс. На 7-е сутки дно язвы покрыто фибриноидным слоем.

Воспалительная инфильтрация выражена в большей степени, чем группе биофира. Отторжение некротических масс наблюдается менее активно. У некоторых животных этот процесс продолжался до 14 суток.

Верхний слой грануляционной ткани выглядит зрелым, в ней много воспалительного инфильтрата. Более глубокие слои образованы, в основном, пучками коллагеновых волокон. В грануляционной ткани выявляется рубцевание. Клеточная инфильтрация незначительная, обнаружен фиброз. По краям язвы грануляционная ткань созревает раньше, чем в центре, и

слизистая оболочка широким «языком» упирается в язвенный дефект.

Эффективность биофира, по-видимому, объясняется сочетанным действием биологически активных веществ, образующихся в результате жизнедеятельности лактобактерий и других молочнокислых микроорганизмов, а также антагонистической активностью лактобактерий к условно-патогенной микрофлоре желудочно-кишечного тракта.

Наши биохимические исследования свидетельствуют, что уже на ранних стадиях развития язвы желудка ускоряются процессы свободнорадикального окисления липидов в слизистой оболочке желудка (табл.1). Во все сроки эксперимента содержание МДА в гомогенате желудка контрольных животных в 5,4 раза больше, чем у интактных.

Увеличение уровня ПОЛ рассматривается специалистами как универсальный механизм повреждения мембранных структур клетки при самых различных патологических состояниях (Олехович В.М. и др., 1988; Майданник В.Г. и др., 1989; Юрьева Э.А., 1989).

Проведенными нами экспериментами, по изучению действия биофира на образование МДА в стенке желудка белых крыс с язвенными дефектами, установлено, что на фоне применения биофира ингибируются процессы ПОЛ. Так, при курсовом применении препарата биофир уровень МДА в гомогенате стенки желудка опытных крыс на 7-14-е сутки исследований остается в 1,6-1,4 раза, на 21-е – в 2,2 раза ниже, чем у контрольных.

По-видимому, образующиеся в результате жизнедеятельности молочнокислых микроорганизмов эндогенные антиоксиданты оказывают опосредованное действие, тем самым оптимизируют восстановительные процессы в слизистой оболочке желудка.

Уровень МДА у крыс в группе плантаглоцида в отмеченные сроки эксперимента – в 2,4-3,4 раза ниже, чем у контрольных.

По мнению Ю.А.Владимирова (1972), Д.Л.Матыпова (2000), Л.П.Сыбденовой (2001), С.В.Цыремпилова (2002), В.Г.Батаевой (2003), повышение эндогенной активности антиоксидантной системы при применении фитоэкстрактов обусловлено синергизмом действия их биологически активных веществ.

По нашим наблюдениям, у опытных животных темп желудочной секреции был в 2,5-2 раза выше, чем у контрольных. У крыс группы биофира во все периоды эксперимента выявлены наиболее высокие показатели ($P < 0,001$) по общей кислотности, свободной соляной кислоте и дебит-часа соляной кислоты. Очевидно, биофир сохраняет кислотоферментирующую и слизиобразующую функции слизистой оболочки желудка.

Результаты по перечисленным показателям, за исключением общей кислотности, у крыс группы плантаглоцида достоверно выше, чем в конт-

рольной, но ниже, чем в группе биофира. По содержанию МДА в гомогенате желудка получены наименьшие данные ($P < 0,001$).

Анализ лабораторных данных позволяет сделать вывод, что у крыс группы биофира биохимия крови наиболее близка к состоянию крови интактных животных. Курсовое применение плантаглюцида и, особенно, биофира к концу эксперимента приводит к достоверному повышению ($P < 0,001$) в крови общего белка, железа (табл.3). Причём содержание железа в крови контрольных крыс в 1,7 раза ниже, чем у интактных.

Наши данные согласуются с результатами Е.Н.Митыловой (2005) о положительном влиянии биофира на морфобиохимические показатели крови.

Кроме того, в сыворотке крови у подопытных животных нами обнаружено достоверное снижение содержания мочевой кислоты, холестерина, альфа-холестерина.

По мнению М.В.Панчишиной (1988), Н.Inagaki, Т.Yamada (1991), И.В.Волосниковой, Б.А.Шендерова (1996), М.М.Brasheare, S.S.Gilliand (1998), М.Р.Taranto et al. (1998) микроорганизмы *E.coli* М-17, лактобактерии и бифидумбактерии обладают выраженной холестериндеградирующей активностью и оказывают гипохолестеринемический эффект.

Схожая закономерность нами выявлена в динамике щелочной фосфатазы и гамма-глутаминтрансферазы. На ранних этапах эксперимента содержание их большое во всех группах животных. К 14-м суткам исследований высокий уровень названных соединений сохраняется в крови контрольных крыс, удерживающийся до 21 дня. Тогда как в группе плантаглюцида и биофира к указанному сроку их содержание достоверно снижается ($P < 0,001$).

Аналогичные данные по щелочной фосфатазе в крови белых крыс под влиянием бифидосредства установлены С.А.Константиновой (2004).

2.3.2. Морфофункциональные изменения желудка белых крыс под влиянием «Биофира при аспиринном гастрите

По литературным данным, повреждающее действие ацетилсалициловой кислоты характеризуется снижением синтеза муцина и простагландинов, угнетением регенерации слизистой оболочки желудка, гиперпродукцией гистамина.

При макроскопическом исследовании слизистой оболочки желудка на 10-е сутки после окончания введения аспирина у 100 % животных выявляется поражение слизистой оболочки желудка точечными кровоизлияниями, индекс Паулса для точечных кровоизлияний составляет 14,6, для эрозий – 3,9 и для полосовидных язв – 1,9. Значительно ниже эти показатели у

Табл. 3

Биохимические показатели крови белых крыс при язве желудка по Окабэ и под влиянием препарата «Биофир»
($M \pm m$, $n=100$)

Показатели	Интактная	Срок иссл., сут.	Группы животных		
			Контроль	Опытная 1	Опытная 2
Общий белок, г/л	82,3±0,82	7 14 21	59,6±0,17* 64,0±0,51*** 62,6±0,96***	66,6±0,77*** 67,3±1,13* 79,2±0,58***	59,5±0,36 62,8±1,39 69,8±1,38***
Общий билирубин, мкмоль/л	14,0±0,20	7 14 21	19,7±0,32*** 13,0±0,07** 10,7±0,33***	19,6±0,48 14,9±0,27*** 11,4±0,20	17,6±0,26*** 14,3±0,20*** 11,4±0,17*
Холестерин, ммоль/л	3,4±0,12	7 14 21	4,1±0,09*** 3,6±0,03*** 2,4±0,03***	3,4±0,23*** 2,3±0,12*** 1,7±0,02***	3,0±0,05*** 2,5±0,08*** 1,9±0,04***
<i>L</i> - холестери н, ммоль/л	2,0±0,06	7 14 21	2,6±0,08*** 2,3±0,08*** 2,3±0,05**	2,1±0,04*** 1,6±0,05*** 1,5±0,06***	2,3±0,03*** 1,6±0,10*** 1,6±0,04***
Железо, мкмоль/л	44,1±0,88	7 14 21	22,6±0,18** 20,7±0,23*** 26,4±0,56***	31,3±0,63*** 37,6±0,41*** 41,8±1,44***	28,3±0,19*** 34,8±0,37*** 36,8±0,48***
Триглицер иды, моль/л	0,6±0,01	7 14 21	0,4±0,01*** 0,4±0,01*** 0,4±0,01***	0,5±0,02*** 0,6±0,02*** 0,8±0,04***	0,5±0,03*** 0,5±0,01*** 0,5±0,03**
Мочевая кислота, ммоль/л	100,0±2,36	7 14 21	154,0±5,34*** 142,2±3,42*** 135,2±5,34***	134,0±6,73* 122,1±3,87** 113,8±3,36***	133,6±4,51*** 129,0±4,21* 120,3±3,19*
Щелочная фосфатаза , ед/л	152,0±2,10	7 14 21	139,4±6,01 872,4±8,58*** 457,4±16,97** *	344,0±8,82*** 256,5±2,44*** 191,2±1,33***	286,6±2,08*** 250,5±0,92*** 195,8±3,04***
гамма- глутаминт рансфераз а, ед/л	3,3±0,07	7 14 21	9,6±0,08*** 6,8±0,03*** 4,7±0,09***	8,4±0,24*** 4,4±0,08*** 2,9±0,09***	7,8±0,11*** 4,2±0,05*** 2,9±0,04***

крыс при применении препарата «Биофир» и плантаглоцида, составляющие соответственно 2,5 – 2,7; 1,3 – 1,6 и 0 – 0,7 (табл. 4).

У контрольных животных при аспириновом гастрите желудка отмечаются функциональные нарушения, выражающиеся в снижении темпа секреции желудочного сока ($0,3 \pm 0,01$ мл/100 мл). Этот показатель в группе биофира ($0,5 \pm 0,02$) наиболее близок к результату интактных животных.

Надо отметить, что в гомогенате желудка контрольных крыс наиболее неблагоприятное содержание МДА. Количество свободной соляной кислоты в содержимом желудка, дебит-час соляной кислоты достоверно выше в обеих опытных группах, однако по общей кислотности достоверные различия выявлены только в группе биофира.

В организме подопытных животных происходит активный углеводно-белковый обмен. Об этом свидетельствуют данные биохимических исследований. Так, по сравнению с контрольными животными ($52,7 \pm 1,04$ г/л; $4,8 \pm 0,42$ моль/л), уровень общего белка и углеводов достоверно выше ($P < 0,001$) у крыс, которым задавали биофир ($66,6 \pm 1,32$; $8,1 \pm 0,39$) и плантаглоцид ($59,3 \pm 1,40$; $8,1 \pm 0,44$).

Табл.4

Состояние слизистой оболочки желудка белых крыс при аспириновом гастрите и под влиянием препарата «Биофир» ($M \pm m$; $n=40$)

Показатели	Группы животных			
	Интактная	Контроль	Опытная 1	Опытная 2
МДА гомоген. желудка, ммоль/г	$0,013 \pm 0,0007$	$0,095 \pm 0,0028$ ***	$0,032 \pm 0,0016$ ***	$0,047 \pm 0,0002$ ***
Темп желудоч. секреции, мл/100г	$0,6 \pm 0,01$	$0,3 \pm 0,01$ ***	$0,5 \pm 0,02$ ***	$0,4 \pm 0,02$ ***
Общая кислот., ед. титра	$139,1 \pm 1,28$	$71,3 \pm 4,37$ ***	$89,5 \pm 5,21$ *	$82,1 \pm 4,18$
Свобод. солян. кисл., ед. титра	$48,4 \pm 2,05$	$20,9 \pm 0,38$ ***	$27,6 \pm 0,39$ ***	$25,3 \pm 0,42$ ***
Дебит-час солян. кисл., мкг/100г	$83,4 \pm 5,68$	$20,1 \pm 1,03$ ***	$33,4 \pm 2,07$ ***	$36,7 \pm 3,02$ ***
Инд. Паулса точечных кровоизлиян.	нет	14,6	2,5	2,7
Индекс Паулса эрозий	нет	3,9	1,3	1,6
Инд. Паулса полосовидн. язв	нет	1,9	0	0,7

**Биохимические показатели крови при аспириновом
гастрите у белых крыс и под действием препарата «Биофир»
($M \pm m$; $n=40$)**

Показатели	Группы животных			
	Интактная	Контроль	Опытная 1	Опытная 2
Общий белок, г/л	58,9 $\pm$ 0,91	52,7 $\pm$ 1,04***	66,6 $\pm$ 1,32***	59,3 $\pm$ 1,40**
Углеводы, моль/л	5,9 $\pm$ 0,23	4,8 $\pm$ 0,42	8,1 $\pm$ 0,39***	8,1 $\pm$ 0,44***
Общий билирубин, мкмоль/л	12,7 $\pm$ 1,15	17,3 $\pm$ 1,26*	14,2 $\pm$ 1,09	15,3 $\pm$ 1,21
Холестерин, ммоль/л	2,2 $\pm$ 0,26	3,9 $\pm$ 0,10***	2,7 $\pm$ 0,12***	2,6 $\pm$ 0,09
Триглицериды, ммоль/л	0,6 $\pm$ 0,09	0,6 $\pm$ 0,08	0,8 $\pm$ 0,09	1,0 $\pm$ 0,09**
Мочевая кислота, моль/л	105,2 $\pm$ 2,24	140,3 $\pm$ 3,06***	123,4 $\pm$ 3,12**	134,1 $\pm$ 4,15
Щелочная фосфатаза, ед/л	150,9 $\pm$ 5,76	163,4 $\pm$ 3,96	127,6 $\pm$ 4,53***	155,4 $\pm$ 4,28
гамма-глутаминтрансфераза ед/л	4,1 $\pm$ 0,08	5,7 $\pm$ 0,06**	3,8 $\pm$ 0,10**	4,2 $\pm$ 0,11***

В крови контрольных крыс выявляется повышенное содержание общего билирубина, холестерина, мочевой кислоты, щелочной фосфатазы, гамма-глутаминтрансферазы, несколько ниже эти результаты у животных группы плантаглоцида. По перечисленным соединениям, крысы, получавшие биофир, имеют биохимические данные близкие к показателям интактных животных (табл.5).

По данным А.Я.Цыганенко и др. (2002), высокое содержание щелочной фосфатазы и γ -глутаминтрансферазы наблюдается при холестазе. Применение биофира приводит к снижению их уровня.

Нами при гистологическом исследовании стенки желудка животных контрольной группы, больных аспириновым гастритом, установлено, что в просвете органа и покровном эпителии слизистой оболочки отмечается обилие слизистого секрета. Появляются поверхностные дефекты – воспалительные эрозии слизистой, на отдельных участках эпителиальный покров разрушен, нарушена целостность собственной пластинки. Собственно слизистая в донных участках железистых трубок утолщена, отечна, в ней и подслизистой основе выражена лейкоцитарная инфильтрация, усилена васкуляризация, кровеносные сосуды кровенаполнены. Обнаруженная гистологическая картина свойственная катаральному гастриту.

И.Б.Михайлов (2002) также отмечает, что при повреждении желудка ацетилсалициловой кислотой возникают дистрофические и эрозивные изменения, капиллярное кровотечение и угнетение слизеобразования поверхностным эпителием слизистой оболочки желудка.

По нашим наблюдениям, при аспириновом гастрите в слизистой оболочке желудка обнаруживается слущивание эпителиального покрова, собственная пластинка слизистой представлена рыхлой соединительной тканью с тонкими коллагеновыми волокнами, сосудами микроциркуляторного русла и клеточными элементами. Секреторная активность покровного и железистого эпителия угнетена. В слизистой оболочке наблюдается отёк, деструкция соединительнотканых клеток, довольно высокая лейкоцитарная инфильтрация. По мере нарастания воспаления нарушение целостности эпителиального покрова усиливается, часть эпителиоцитов гибнет и появляются поверхностные дефекты железистого эпителия и собственной пластинки. Наибольшие деструктивные изменения наблюдаются в обкладочных клетках – набухание, сморщивание, распад клеток. В главных, и добавочных клетках эти изменения выражены слабее.

М. Roberfroid (1999) экспериментально и клинически установил, что при употреблении молочнокислых продуктов, ферментированных чистыми культурами лактобактерий, происходит повышение иммунного статуса и фагоцитарной активности, увеличение в крови и тканях интерферона, иммуноглобулинов, цитокинов.

Наши результаты свидетельствуют, что оральное применение биофира обеспечивает сохранение складчатости слизистой, приводит к существенному снижению в ней отека и гиперемии, воспалительных явлений, предотвращает дальнейшее развитие деструктивных изменений покровного, железистого эпителия и нарушений целостности стенки желудка, способствует регенерации слизистой оболочки. В собственной пластинке устраняются признаки отека, сохраняется умеренная лейкоцитарная инфильтрация. В конечном итоге, это обуславливает гастрозащитный эффект препарата.

ВЫВОДЫ

1. У контрольных крыс с ацетатной язвой желудка и аспириновым гастритом во все сроки эксперимента слизистая оболочка органа отечная, сглаженная, гиперемизированная, в 100 % случаях обнаруживаются точечные кровоизлияния, в 80 - 60 % - эрозии, сохраняются язвенные дефекты. Биофир обладает хорошей противоязвенной и гастрозащитной пробиотической эффективностью при воздействии химических повреждающих агентов на стенку желудка.

2. Биофир способствует очищению язвенных дефектов от некротических масс, оказывает стимулирующее влияние на регенераторные процессы структурно-функциональной организации слизистой и мышечной оболочек желудка за счет ускоренного развития грануляционной ткани, васкуляризации, активизации клеточной и тканевой регенерации. Биофир обеспечивает сохранение складчатости слизистой, предотвращает дальнейшее развитие деструктивных изменений покровного и железистого эпителиев. В собственной пластинке и подслизистой основе слизистой устраняются явления отека, гиперемии, лейкоцитарной инфильтрации.

3. При ацетатной язве желудка и аспириновом гастрите у белых крыс в гомогенате органа достоверно увеличивается содержание малонового диальдегида. Биофир оказывает выраженное ингибирующее действие на процессы гиперлипидпероксидации в стенке желудка, что свидетельствует о повышении активности эндогенной антиоксидантной системы.

4. При экспериментальной ацетатной язве желудка и аспириновом гастрите в сыворотке крови крыс наблюдается достоверно низкий уровень общего белка, углеводов и железа, а содержание холестерина, общего билирубина, мочевой кислоты, щелочной фосфатазы, гамма-глутаминтрансферазы – очень высокое. Курсовое применение крысам биофира способствует нормализации биохимических показателей крови по перечисленным биологически активным соединениям.

5. Ацетатная язва желудка и аспириновый гастрит приводят к существенному нарушению секреторной функции желудка: достоверно снижается темп желудочной секреции, дебит-час соляной кислоты, падает уровень общей кислотности и свободной соляной кислоты. Применение биофира способствует более раннему восстановлению морфофункционального состояния слизистой оболочки желудка.

6. Полученные микроморфологические и биохимические результаты свидетельствуют о целесообразности апробирования биофира в клинической практике для профилактики и лечения гастритов и язвенной болезни желудка человека и животных в комплексе с другими препаратами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Результаты исследований будут учитываться при изучении патогенеза, клинической картины, физиологически обоснованной терапии гастродуоденальных гастритов и язв желудка животных и человека; данные комплексных гистологических исследований стенки желудка и биохимического анализа крови, содержимого и гомогената желудка, свидетельствующие о положительном влиянии препарата «Биофир» на модели патоло-

гии желудка, подтверждают целесообразность его применения при лечении заболеваний органов пищеварения.

2. Полученные данные рекомендованы к использованию в учебном процессе при чтении лекций и проведении лабораторных курсов на ветеринарных, медицинских, биологических факультетах высших учебных заведений, при написании учебников, руководств, пособий по гистологии, нормальной и патологической физиологии, патанатомии, клинической диагностике, терапии животных; могут быть применены при проведении научно-исследовательских работ по экспериментальной патоморфологии, патофизиологии, фармакологии и терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Шараева Э.Н. Влияние ферментированных молочных продуктов на биоценоз кишечника телят /Хамнаева Н.И. //Хранение и переработка сельскохозяйств. – М., 2004. - № 4. – С.63.

2. Константинова С.А. Фитобактериальные средства при дисбактериозах кишечника белых крыс /Шараева Э.Н., Тармакова С.С. //Мат-лы конф. молодых ученых Сибирского федерального округа «Научное обеспечение устойчивого развития АПК в Сибири».– Улан-Удэ: Изд-во ФГОУ ВПО БГСХА, 2004. – Ч.1. – С. 246-247

3. Шараева Э.Н. Об использовании пробиотиков для повышения защитных сил организма /Хамнаева Н.И. //Сб. мат-лов II международной научно-практической конференции «Новые медицинские технологии в охране здоровья здоровых, в диагностике, лечении и реабилитации больных.– Пенза. – 2004. – С.180-181

4. Шараева Э.Н. Ферментированный продукт при язвенной болезни желудка /Сиразиев Р.З., Хамнаева Н.И., Константинова С.А., Николаева Э.С. //Сб. мат-лов II международной научно-практической конференции «Новые медицинские технологии в охране здоровья здоровых, в диагностике, лечении и реабилитации больных. – Пенза. – 2004. – С.183-184.

5. Шараева Э.Н. Влияние ферментированного продукта на течение ацетатной язвы желудка белых крыс /Сиразиев Р.З., Хамнаева Н.И., Константинова С.А., Николаева Э.С. //Мат-лы 8-ой Пущинской школе-конф. молодых ученых «Биология – наука XXI века». – Пущино, 2004. – С. 133-134

6. Шараева Э.Н. Влияние ферментированного средства на молочной основе на функциональное состояние желудка и биохимические показатели крови при экспериментальных язвах /Сиразиев Р.З. //Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 70-летию фак-та ветер. медицины Бурятской ГСХА им. В.Р.Филиппова «Проблемы и перспективы ветеринарии в XXI веке». – Улан-Удэ: Изд-во ФГОУ ВПО БГСХА, 2005. – С. 74-75

Подписано в печать 22.05.06 г. Заказ от 29.05.06 г. № 490

Формат 60x84 1/16. Объем 1,25 п.л. Тираж 100 экз.

Печать офсетная. Бумага писчая.

Отпечатано в полиграфическом отделе ГУЗ РЦМП МЗ РБ,
г. Улан-Удэ, ул. Ленина, 50 тел. 214074

