

На правах рукописи



ТОРОПОВА АНЮТА АЛЕКСЕЕВНА

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЖЕЛУДКА
И ИХ ФИТОКОРРЕКЦИЯ**

16.00.02 – патология, онкология и морфология животных

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Улан-Удэ – 2006

Работа выполнена в Институте общей и экспериментальной биологии
Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель:
доктор биологических наук,
профессор

Шантанова Лариса Николаевна

Официальные оппоненты:
доктор биологических наук,
профессор

Сиразиев Ромазан Закарьянович

кандидат биологических наук

Абидуева Лыгжима Ранжуровна

Ведущая организация: ФГОУ ВПО «Иркутская государственная сельскохозяйственная академия»

Защита состоится “21” декабря 2006 г. в 12 часов на заседании диссертационного совета Д - 220.006.01 при ФГОУ ВПО «Бурятская государственная сельскохозяйственная академия им. профессора В.Р. Филиппова» (670024, г. Улан-Удэ, ул. Пушкина, 8)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Бурятской государственной сельскохозяйственной академии им. профессора В.Р. Филиппова

Автореферат разослан “20” ноября 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат биологических наук, доцент



Бодиев Р.Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В общей структуре заболеваемости человека и животных ведущее место занимают заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и в первую очередь – язвенная болезнь, острый и хронический гастриты желудка. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении патогенеза и лечении заболеваний желудка, во второй половине XX века отмечен значительный рост заболеваемости как в России, так и за рубежом (Комаров Ф.И. и соавт., 1999; Здоровье ..., 2000; Шептулин А.А., 2004). Так, по данным статистических исследований в высокоразвитых странах Европы и Америки число больных язвенной болезнью достигает 15% среди взрослого населения (Гриневич В.Б. и соавт., 2002; Laine L., 2000), в России распространенность язвенной болезни составляет 6,9 случаев на 1000 населения (Малов Ю.С. и соавт., 1994; Щербатых А.В. и соавт., 2005). При этом наблюдается "омоложение" язвенной болезни, так в последние годы доля больных язвенной болезнью в возрастной группе 14-17 лет возросла до 2,3% (Щербатых А.В. и соавт., 2005).

В настоящее время основным компонентом комплексного лечения гастропатий является лекарственная терапия, воздействующая одновременно на различные звенья патогенеза язвообразования: подавление агрессивных свойств желудочного содержимого, повышение защитных свойств слизистой оболочки и воздействие на центральную нейрогуморальную регуляцию гастродуоденальной системы (Рысс Е.С., 1998; Циммерман Я.С. и соавт., 1998; Начатой В.Г., 2000; Malfertheiner P. et al., 2000). Вместе с этим, несмотря на эффективность и постоянное совершенствование современных методов лечения, в 30-82 % случаев наблюдаются рецидивы заболеваний, в 26-42 % - осложненные формы язвенной болезни, а у 20-30 % больных слизистая оболочка желудка (СОЖ) при разных патологических состояниях резистентна даже к самому современному терапевтическому воздействию (Минушкин О.Н. и соавт., 1995; Циммерман Я.С. и соавт., 1998). Кроме того, почти у трети больных прием препаратов сопровождается развитием негативных побочных явлений (Бутов М.А., 2003; Шептулин А.А., 1996, 1998, 2004). В этой связи актуальной проблемой остается разработка новых эффективных, не оказывающих побочного действия, гастропротективных средств.

Одним из рациональных подходов к решению этой проблемы является применение средств растительного происхождения, имеющих ряд преимуществ перед химиопрепаратами: поливалентность действия, низкая токсичность, отсутствие негативных побочных эффектов при длительном приеме (Крылова С.Г. и соавт., 2003). Назначение фитотерапии целесообразно в период обострения заболевания, в качестве средства дополнительной терапии, а также как лечебное и профилактическое средство на на-

чальных стадиях заболевания, на этапах противорецидивной и реабилитирующей терапии (Крылов А.А. и соавт., 2000; Новикова А. и соавт., 2000).

Нами разработано новое гастропротективное средство на основе широко применяемых в гастроэнтерологической практике растений, условно названное «Вентрофит». Полученное средство представляет собой сумму сухих фитоекстрактов девяти видов лекарственных растений: *Crataegus sanguinea* Pall., *Inula helenium* L., *Calendula officinalis* L., *Hippophae rhamnoides* L., *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., *Rosa* sp., *Plantago major* L., *Gnaphalium uliginosum* L., *Coriandrum sativum* L. Указанная композиция ингредиентов, входящих в состав «Вентрофита», была составлена с учетом сложных патогенетических механизмов гастропатии различной этиологии.

Целью настоящего исследования явилось определение особенностей патогенеза повреждений желудка различной этиологии и оценка фармакотерапевтической эффективности растительного средства «Вентрофит» при данных патологических состояниях.

Для достижения указанной цели необходимо было решить следующие задачи:

1) выявить особенности морфофункционального состояния желудка лабораторных животных при его повреждении ulcerогенными факторами различной этиологии: иммобилизационном стрессе, интрагастральном введении индометацина и медицинской желчи, аппликации ледяной укусной кислоты;

2) оценить фармакотерапевтическую эффективность фитосредства «Вентрофит» при экспериментальных гастропатиях различной этиологии;

3) определить особенности механизма гастропротекторного действия фитосредства «Вентрофит».

Научная новизна. Работа представляет собой экспериментальное исследование патогенетических особенностей развития повреждений желудка различной этиологии с обоснованием целесообразности их фармакокоррекции новым многокомпонентным растительным средством «Вентрофит».

Выявлено, что экспериментальные повреждения желудка ulcerогенными факторами различной этиологии характеризуются развитием дистрофических и некротических изменений различной степени: иммобилизационный стресс приводит к структурным нарушениям в покровно-яточном эпителии; острое индометациновое повреждение сопровождается образованием глубоких геморрагических эрозий; при введении медицинской желчи развиваются некротические изменения слизистой оболочки и подслизистой основы; аппликация на стенку желудка ледяной укусной кислотой сопровождается развитием глубоких структурных нарушений подслизистой основы и мышечной оболочки.

Одним из ведущих молекулярно-клеточных механизмов повреждений желудка ulcerогенными факторами различной этиологии является индукция процессов свободно-радикального окисления с угнетением эндогенной антиоксидантной системы организма.

Установлено, что комплексное растительное средство «Вентрофит» обладает выраженной фармакотерапевтической эффективностью при повреждениях желудка различной этиологии. В частности, испытуемый фитозэкстракт препятствует развитию атрофии и деструкции слизистой оболочки желудка (СОЖ), способствует ускорению регенерации тканей, а также сохранению кислото- и ферментообразующей функции желудка, увеличивает содержание мукополисахаридов в СОЖ, обеспечивающих устойчивость тканей желудка к агрессивным воздействиям.

Показано, что фармакотерапевтическая эффективность «Вентрофита» обусловлена наличием выраженного противовоспалительного, иммуномодулирующего, антибактериального действия; способности стимулировать процессы репаративной регенерации, а также секреторную и моторно-эвакуаторную функцию желудка. Установлено, что одним из аспектов гастропротекторного действия испытуемого средства является наличие базисной мембраностабилизирующей активности, реализация которой связана с антиоксидантным действием комплекса фенольных соединений, обусловленного их прямым радикалперехватывающим действием, а также способностью повышать потенциал эндогенной антиоксидантной системы организма.

Практическое значение. По материалам исследований получен патент на изобретение № 2281114 от 10.08.2006 г. Результаты исследований использованы при подготовке нормативной документации на биологически активную добавку к пище «Чай байкальский-16» (Разрешение № 77.99.20.919. Б.000677.05.04 от 13.05.2004 г). Данное средство применяется в Центре восточной медицины Министерства здравоохранения Республики Бурятия в качестве вспомогательного средства при лечении и профилактике язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Кроме этого материалы диссертационной работы используются в процессе преподавания курсов гистологии, фармакологии, клинической фармакологии, фитотерапии в Бурятском государственном университете и Иркутской государственной сельскохозяйственной академии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Повреждение желудка лабораторных животных ulcerогенными факторами различной этиологии (иммобилизационный стресс, интрагастральное введение индометацина и медицинской желчи, аппликация ледяной уксусной кислоты) сопровождается развитием морфофункциональных изменений различной степени.

2. Ведущим молекулярно-клеточным звеном в патогенезе повреждений желудка является индукция процессов перекисного окисления липидов со снижением активности эндогенной антиоксидантной системы организма.

3. Новое растительное средство «Вентрофит» обладает выраженной фармакотерапевтической эффективностью при экспериментальных повреждениях желудка, препятствуя развитию дистрофических и некротических изменений стенки желудка и способствуя сохранности его функциональной активности.

4. Реализация гастропротекторного действия «Вентрофита» связана с наличием противовоспалительной, иммуномодулирующей, антибактериальной активности; способности стимулировать процессы репаративной регенерации, а также секреторную и моторно-эвакуаторную функцию желудка.

5. Основным механизмом гастропротективного действия «Вентрофита» является ингибирование процессов свободно-радикального окисления, повышение антиоксидантного статуса организма и стабилизация мембранных структур клеток.

Апробация материалов диссертации. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на:

- научно-практической конференции «Развитие традиционной медицины в России» (Улан-Удэ, 2004);
- научно-практической конференции «Актуальные вопросы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии» (Иркутск-Аршан, 2005);
- международной научной конференции «Монос-15» (Улан-Батор, 2005);
- ежегодной научной сессии Восточно-Сибирского технологического университета по секции: Химия и биологически активные природные вещества (Улан-Удэ, 2006);
- научно-практической конференции, посвященной 75-летию со дня рождения доктора медицинских наук Базарона Э.Г. (Улан-Удэ, 2006).

Диссертационная работа выполнена в Отделе биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН в соответствии с программой «Регуляция свободно-радикальных процессов при повреждениях органов пищеварения с использованием биологически активных веществ из арсенала традиционной медицины» (№ государственной регистрации 21.1.3.), утвержденной 21.02.2004 г. Президиумом СО РАН.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 191 странице компьютерного текста и состоит из введения, шести глав, включающих

обзор литературы, материалы и методы исследований, 3-х глав с изложением результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 277 отечественных и 62 иностранных источника. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами, 40 микрофотографиями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные исследования проведены на 850 белых крысах линии Wistar обоего пола массой 180–200 г и 50 мышах линии (СВА х С57В1/6) обоего пола массой 20–22 г. Животные находились в стандартных условиях содержания в виварии ИОЭБ СО РАН на обычном рационе (Приказ МЗ СССР №1179 от 10.10.83 г.).

Кроме того, в экспериментах были использованы следующие модельные системы: штаммы условнопатогенных бактерий (*Staphylococcus aureus* 209 P, *Proteus vulgaris* H50, *Escherichia coli* – 408 Новгородская, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-10145), суспензии эритроцитов и желточных липопротеидов.

В работе использован суммарный фитоэкстракт «Вентрофит», который вводили животным в виде водного раствора внутривентрикулярно в экспериментально-терапевтической дозе, составляющей 50 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовали плантаглюцид (ПГ) в дозе 300 мг/кг. Контрольная группа животных получала эквивалентное количество дистиллированной воды.

Модель иммобилизационного стресса воспроизводили общепринятым методом путем фиксации животных в положении на спине в течение 24 часов (Юматов Е.А. и соавт., 1979).

Модель индометацинового повреждения СОЖ воспроизводили путем интрагастрального введения индометацина в дозе 25 мг/кг крысам, предварительно голодавшим в течение 24 часов (Подвигина Т.Т. и соавт., 2003).

Модель гипосекреторного «рефлюкс»-гастрита воспроизводили путем 28-дневного перорального введения медицинской желчи в объеме 1мл/100г 1 раз в сутки за 1 час до кормления животных (Акимов Н.Л. и соавт., 1982).

Модель хронической ацетатной язвы желудка (ХАЯЖ) воспроизводили по модифицированному методу S. Okabe (1971), аппликацией на серозную поверхность пилорического отдела желудка ледяной уксусной кислоты.

Для оценки состояния СОЖ подсчитывали количество деструкций, которые подразделяли на точечные кровоизлияния, эрозии и полосовидные язвы. Рассчитывали среднее количество каждого вида деструкций на 1

животное в группе и определяли их размеры. Для каждого вида повреждений подсчитывали «индекс Паулса» (ИП) (Амосова Е.Н. и соавт., 1998).

Для проведения гистологических и гистохимических исследований материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине и жидкости Буэна. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином, азур-эозином, по Ван-Гизону (Меркулов Г.А., 1969; Микроскопическая техника., 1996), толуидиновым синим (Лили Р., 1969) и основным коричневым (Шубич М.Г., 1961). Для определения степени повреждения на гистологических срезах, окрашенных азур-эозином, с использованием микроскопа МИКМЕД-1 (увеличение: об. 40, ок. 7) в мышечной оболочке желудка проводили подсчет количества полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) и тканевых базофилов в СОЖ (Крылов И.А., 2002). На препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином, с помощью компьютерной программы «Motic Images 2000» определяли толщину СОЖ и глубину эрозий. В свежемороженых срезах, приготовленных на криостате МК-25, определяли активность сукцинатдегидрогеназы по Нахласу, содержание ШИК-реактивных веществ (Елисеев В.Г., 1967; Пирс Э., 1962). Фотографирование микропрепаратов проводили с помощью цифрового микроскопа Motic DMW B1-223 (Германия).

Оценка функциональной состоятельности желудка включала определение его кислото-, ферменто и слизиобразующей функций. Для этого определяли: темп желудочной секреции, общую кислотность желудочного сока, содержание свободной соляной кислоты, содержание пепсина, дебит-час пепсина (Лабораторные., 1987), концентрацию мукополисахаридов (Piper J., 1974).

Для оценки интенсивности процессов ПОЛ и состояния антиоксидантной активности (АОА) организма определяли содержание малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови (Темирбулатов Р.А. и соавт., 1981) и гомогенате желудка (Гаврилов В.Б. и соавт., 1983), концентрацию диеновых конъюгатов (ДК) в сыворотке крови (Гаврилов В.Б. и соавт., 1983); активность каталазы (Королук М.А. и соавт., 1988) и супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови (Чевари С. и соавт., 1985), а также содержание восстановленного глутатиона в крови (Anderson R.J. et al., 1977). В экспериментах *in vitro* в суспензии липопротеидов яичного желтка определяли концентрацию ТБК-активных продуктов (Клебанова Г.И., 1988).

Мембраностабилизирующую активность определяли по степени перекисного и осмотического гемолиза эритроцитов донорской крови (Ковалев И.Е. и соавт., 1986).

Изучение влияния «Вентрофита» на стадии воспалительного процесса проводили в соответствии с «Методическими рекомендациями МЗ РФ по исследованию противовоспалительных препаратов». Оценку антиэкссудативной активности проводили на моделях острого асептического воспаления

ния задней конечности, индуцированного введением формалина (Стрельников, 1960). Острый перитонит воспроизводили путем внутрибрюшинного введения нитрата серебра (Александров П.Н., 1986), при этом определяли объем экссудата и количество дегранулированных тканевых базофилов в брыжее. Оценку влияния «Вентрофита» на образование фиброзно-грануляционной ткани осуществляли по методу Тринус Ф.Т. (1975); на процессы альтерации и регенерации – по методу Menkin (1961).

Влияние «Вентрофита» на моторно-эвакуаторную функцию желудка определяли по времени пассажа металлических шариков в ЖКТ (Asai T., 1997) и общему количеству выделенного кала (Гацура В.В., 1974).

Оценку антибактериальной активности «Вентрофита» осуществляли методом двукратных разведений в жидкой среде с использованием штаммов условно-патогенных микроорганизмов (Першин Г.Н., 1971).

Иммунодефицитное состояние воспроизводили путем внутрижелудочного введения азатиоприна в дозе 50 мг/кг (Лазарева Д.Н. и соавт., 1985). Состояние клеточного иммунитета определяли в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) (Петров Р.В. и соавт., 1987); гуморального иммунитета – по количеству антителообразующих клеток (АОК) (Cunningham A.J., 1965); активность макрофагального звена оценивали в реакции фагоцитоза перитонеальных макрофагов мышей в отношении *Staphylococcus aureus* (Фрейдлин И.С., 1976). При этом определяли активность (процент фагоцитирующих клеток из общего числа подсчитанных клеток) и интенсивность фагоцитоза (среднее количество *Staphylococcus aureus*, поглощенное одной клеткой).

Полученные данные обработаны статистически с использованием U – критерия Манна-Уитни (Сергиенко В.И. и соавт., 2000). Различия считали достоверными при $P \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика морфофункциональных изменений желудка при экспериментальных повреждениях различной этиологии

Морфофункциональные изменения желудка белых крыс при стресс-индуцированном повреждении

Установлено, что в результате 24-часовой иммобилизации у белых крыс развивается комплекс дистрофических изменений внутренних органов, характерных для стрессорной реакции: инволюция иммунокомпетентных органов (масса тимуса и селезенки снижается на 32 и 40 %, соответственно) и гипертрофия надпочечников в 1,5 раза по сравнению с данными у интактных животных. Кроме того, наблюдается появление деструктивных поражений СОЖ в виде эрозий и точечных кровоизлияний, индекс Паулса для которых составляет 30,2 и 22,2 соответственно.

Морфометрический анализ СОЖ и подслизистой основы показал, что у животных этой группы количество ПЯЛ и тканевых базофилов в поле зрения было соответственно в 2,5 и 4 раза выше такового у интактных животных. При этом отмечалась выраженная дегрануляция тканевых базофилов, составляющая 51,5 % от их общего количества.

Установлено, что иммобилизационный стресс сопровождается выраженной индукцией ПОЛ и снижением активности эндогенной антиоксидантной системы организма, о чем свидетельствует двукратное повышение концентрации МДА в сыворотке, снижение активности СОД и каталазы соответственно на 68 и 35 % и уровня восстановленного глутатиона на 38 % по сравнению с аналогичными показателями у интактных животных.

Морфофункциональные изменения желудка белых крыс при остром индометациновом повреждении

Установлено, что интрагастральное введение индометацина в дозе 25 мг/кг сопровождается развитием выраженных морфофункциональных нарушений желудка белых крыс. В частности у всех животных опытной группы отмечается выраженная гиперемия и появление разного рода разрушений в стенке желудка. Индекс Паулса для точечных кровоизлияний, эрозий и полосовидных язв составляет 10,7; 2,7 и 3,7 соответственно. Гистологические исследования выявили значительное количество поверхностных и глубоких эрозий, глубина которых в среднем составляет $0,54 \pm 0,034$ мм. Окружающий эрозии покровно-язочный и железистый эпителий подвержен дистрофическим процессам, подслизистая основа стенки желудка интенсивно инфильтрирована клеточными элементами.

Установлено, что интрагастральное введение токсической дозы индометацина сопровождается повышением содержания МДА в сыворотке крови в 2 раза, снижением уровня восстановленного глутатиона в 1,4 раза, а также уменьшением активности каталазы и СОД соответственно на 44 и 78 % по сравнению с аналогичными показателями у интактных животных.

Морфофункциональные изменения желудка белых крыс при «рефлюкс»-гастрите

Установлено, что интрагастральное введение медицинской желчи белым крысам приводит к деструктивным изменениям СОЖ, свидетельствующим о развитии острого эрозивно-геморрагического повреждения. Так, индекс Паулса на 14 сутки для точечных кровоизлияний, эрозий и полосовидных язв составляет 6,05; 0,50 и 0,31 % соответственно. На 28-е сутки эксперимента количество животных с точечными кровоизлияниями уменьшается в 3 раза, в то время как полосовидные язвы выявляются у 100 % животных данной группы. Результаты гистологических исследований показали, что на 14-е сутки эксперимента в собственной пластинке СОЖ крыс контрольной группы наблюдаются дистрофические изменения

экзокриноцитов: вакуолизация цитоплазмы, пикноз ядер, мукоидизация клеток. Выявляются нарушения микроциркуляции СОЖ в виде кровенаполнения капилляров и появления диапездных кровоизлияний. При этом воспалительная инфильтрация не ограничивается поверхностным эпителием и проникает в базальные отделы СОЖ. Подслизистая основа отчетна, инфильтрирована лимфоцитами, плазматическими клетками и ПЯЛ. В мышечной оболочке отмечается большое количество дегранулирующих тканевых базофилов. При гистологическом исследовании на 28-е сутки эксперимента у животных данной группы вышеописанные признаки гастрита сохраняются.

Показано также, что интрагастральное введение медицинской желчи сопровождается значительными нарушениями функционального состояния СОЖ белых крыс, о чем свидетельствует угнетение ее кислото- и ферментообразующей функций, а также снижение муцинообразования. Так, по сравнению с данными у интактных животных, темп секреции желудочного сока на 14-е сутки снижается в 1,4 раза; содержание пепсина в желудочном соке – на 76 %; концентрация свободной соляной кислоты (НСІ); общая кислотность и дебит-час свободной НСІ понижаются в среднем на 50 % по сравнению с уровнем физиологической нормы. На 28-е сутки развития «рефлюкс»-гастрита данные показатели остаются по-прежнему сниженными. Наряду с этим показано, что альтерация СОЖ желчью сопровождается индукцией процессов ПОЛ и угнетением эндогенной антиоксидантной системы организма белых крыс. Так, на 14-е и 28-е сутки содержание МДА увеличивается соответственно в 3,7 и 4,7 раза, а ДК – в 2,4 и 3,6 раза; наблюдается снижение активности каталазы в 2 и 2,9 раза, а также СОД – на 1,4 и 2,3 раза соответственно срокам исследования.

Морфофункциональные изменения желудка белых крыс при хронической ацетатной язве

Установлено, что аппликация ледяной уксусной кислоты на стенку желудка белых крыс вызывает развитие патологического процесса, идентичного хронической язвенной болезни. Так, на 7-е сутки после операции у всех животных этой группы отмечаются заторможенность, гиподинамия, а также потеря массы тела в среднем на 15 % по сравнению с интактными крысами. При макроскопическом осмотре СОЖ отмечается отечность, сглаженность складок рельефа слизистой, гиперемия, появление пылевидных кровоизлияний и единичных эрозий как в фундальном, так и кардиальном отделах желудка. Гистологические исследования показали, что у всех животных выявляются структурные изменения в виде язвенных кратеров, затрагивающие не только СОЖ, но и подслизистую основу и мышечную оболочку. Площадь поражения стенки желудка составляет

69,5±7,31 мм². Поверхностный слой язвы образован бесструктурными некротическими массами, слизью, фибрином, десквамированным эпителием, форменными элементами крови, формирующими зону тканевого детрита. Далее располагается зона грануляционной ткани с разной степенью выраженности лейкоцитарной инфильтрации. В грануляционной ткани преобладают малодифференцированные фибробласты, располагающиеся беспорядочно; наблюдается также разрыхление и лизис фибрилл.

На 21-е сутки наблюдения внешний вид и поведенческие реакции животных контрольной группы практически не отличаются от описанных на предыдущем сроке исследования. Поражаемость животных по группе составила 100 %, средняя площадь язвенных дефектов увеличилась на 9,6 % по сравнению с таковой на 7-е сутки исследования. Микроскопическая картина язвенных повреждений характеризуется отсутствием экссудации или тканевого детрита. Под слоем фибриноидного некроза располагается зона зрелой грануляционной ткани. В составе клеточной инфильтрации преобладают лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги. Далее наблюдается зона рубца, представленная соединительной тканью разной степени зрелости.

В более поздние сроки наблюдения (42-е сутки) отмечается уменьшение выраженности патологического процесса: размеры язвенного дефекта снизились в 3,4 раза по сравнению с таковыми на 21-е сутки исследования. Отмечается полное отторжение некротических масс со дна язвы. Происходит регенерация поверхностного эпителия, под которым грануляционная ткань становится зрелой. Однако полного заживления язвенного дефекта к указанному сроку не наблюдается ни в одном случае.

Исследование функциональной активности желудка белых крыс показало, что на 7-е сутки эксперимента дебит-час свободной НСІ снижается в 4 раза, ферментативная активность пепсина – на 92 %, а общая кислотность и концентрация свободной НСІ соответственно – на 73 и 85 % по сравнению с уровнем физиологической нормы. Выявляются также нарушения барьерной функции СОЖ, заключающиеся в уменьшении продукции слизи и снижении содержания в ней мукополисахаридов на 27,2 % по сравнению с таковыми у интактных животных. Наряду с этим отмечается активация процессов свободно-радикального окисления, о чем свидетельствует увеличение содержания МДА в 4 раза и снижение активности каталазы на 35 %. На 21-е и 42-е сутки развития ХАЯЖ наблюдается дальнейшее снижение функциональной активности желудка, характеризующееся уменьшением темпа секреции желудочного сока, кислото- и ферментопroduцирующей активности на фоне активации процессов ПОЛ.

**Коррекция фитоэкстрактом «Вентрофит»
экспериментальных повреждений желудка
Фармакотерапевтическая эффективность «Вентрофита»
при стресс-индуцированном повреждении желудка**

Установлено, что профилактическое курсовое введение «Вентрофита» в дозе 50 мг/кг на фоне 24-часовой иммобилизации, оказывает выраженное антистрессорное действие, о чем свидетельствует уменьшение выраженности «триады Селье»: масса надпочечников снижается на 28 %, масса тимуса и селезенки увеличивается на 29 и 43 % соответственно, а также уменьшение количества деструкций в СОЖ по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы. В частности, гастропротективное действие «Вентрофита» проявляется в задержке развития глубоких деструкций СОЖ и достоверном уменьшении индекса Паулса для точечных кровоизлияний и эрозий и составляет соответственно 0,2 и 2,0 против 22,2 и 30,2 в контроле. При этом, у крыс, получавших «Вентрофит», не наблюдается образование полосовидных язв, тогда как у животных контрольной группы данное повреждение встречается в 80 % случаев.

Таблица 1

Влияние «Вентрофита» на выраженность лейкоцитарной инфильтрации, количество и степень дегрануляции тканевых базофилов в стенке желудка белых крыс при стресс-индуцированном повреждении

Группы животных	Содержание ПЯЛ в 1 поле зрения	Тканевые базофилы		
		Общее количество	Количество дегранулированных	% дегрануляции
Интактная (n=8)	3,1±0,58	18,5±0,87	3,0±0,11	16,2
Контрольная (стресс + H ₂ O) (n=10)	7,6±0,67*	74,3±6,91*	38,3±3,06*	51,5
Опытная I (стресс + «Вентрофит») (n=10)	4,9±0,32**	31,0±2,13**	11,0±1,79**	35,5
Опытная II (стресс + ПГ) (n=8)	5,7±0,12**	37,6±2,17**	13,6±1,14**	36,1

*Примечание. Здесь и далее: * - различия достоверны по сравнению с показателями у животных интактной группы при $P \leq 0,05$; ** - различия достоверны по сравнению с показателями у животных контрольной группы при $P \leq 0,05$; n – количество животных в группе.*

Воспалительные изменения в стенке желудка крыс, получавших «Вентрофит» менее выражены, чем в контроле: в клеточном составе доминируют ПЯЛ, которые равномерно пронизывают СОЖ; количество тканевых базофилов и степень их дегрануляции снижается соответственно на 58 и 16 % по сравнению с контролем (табл. 1).

Установлено, что профилактическое введение животным «Вентрофита» сопровождается ингибированием процессов ПОЛ: концентрация МДА снижается на 39 %, увеличивается содержание восстановленного глутатиона на 35 %, повышается активность каталазы и СОД соответственно на 36 % и в 2,2 раза по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы.

При этом показано, что фармакотерапевтическая эффективность «Вентрофита» при стресс-индуцированном повреждении желудка превосходит таковую у препарата сравнения – плантаглоцида.

Фармакотерапевтическая эффективность «Вентрофита» при остром индометациновом повреждении желудка

Установлено, что превентивное курсовое введение «Вентрофита» в дозе 50 мг/кг на фоне интрагастрального введения токсической дозы индометацина оказывает выраженное антиульцерогенное действие. Так у животных получавших испытуемое средство процент гибели составил 10 % против 33,3 % в контроле. Точечные кровоизлияния имеют место у 78 % животных этой группы, среднее их число и индекс Паулса соответственно в 2 и 2,8 раза меньше таковых у крыс контрольной группы. У крыс получавших испытуемое средство индекс Паулса для эрозий и полосовидных язв снижается соответственно в 8,7 и 7,4 раза по сравнению с контролем.

Патоморфологические изменения в желудке крыс опытной группы носят поверхностный характер. Так, глубина эрозий и степень повреждения СОЖ уменьшается соответственно на 78 и 68 % по сравнению с данными у животных контрольной группы (табл. 2). Клеточная инфильтрация и дистрофические процессы наблюдаются лишь в поверхностно-язочном и окружающем эрозии железистом эпителии.

Установлено, что курсовое введение испытуемого средства сопровождается ингибированием процессов ПОЛ с одновременным повышением антиоксидантного потенциала организма. Так, концентрация МДА снижается на 36 %, активность СОД и каталазы повышается соответственно в 2 и 1,5 раза, а также увеличивается содержание восстановленного глутатиона на 37 % по сравнению с аналогичными показателями у крыс контрольной группы.

Таблица 2

Влияние «Вентрофита» на морфометрические показатели слизистой оболочки желудка у крыс при остром индометациновом повреждении

Группы животных	Толщина СОЖ, мм	Глубина эрозии, мм	Степень повреждения СОЖ, %
Интактная (H ₂ O) (n=8)	0,62±0,023	0	0
Контрольная (индометацин + H ₂ O) (n=10)	0,62±0,023	0,54±0,034*	87,0
Опытная I (индометацин+«Вентрофит») (n=9)	0,62±0,023	0,12±0,009**	19,3
Опытная II (индометацин+ПГ) (n=8)	0,62±0,023	0,20±0,017**	31,0

При этом показано, что фармакотерапевтическая эффективность «Вентрофита» при остром индометациновом повреждении желудка белых крыс превосходит таковую у препарата сравнения – плантаглоцида.

Фармакотерапевтическая эффективность «Вентрофита» при «рефлюкс»-гастрите

Установлено, что курсовое введение «Вентрофита» в экспериментально-терапевтической дозе 50 мг/кг, на фоне острого гастрита, индуцированного введением желчи, оказывает выраженный гастропротективный эффект, задерживая развитие грубых деструкций СОЖ в виде эрозий и полосовидных язв. Так, на 14-е сутки исследования у крыс данной группы образование полосовидных язв не наблюдается при 56 % поражении в контроле, а индекс Паулса для точечных кровоизлияний и эрозий снижается в среднем на 58 %, по сравнению с контролем. На 28-е сутки исследования на фоне введения «Вентрофита» отмечается снижение поражаемости СОЖ эрозиями в среднем на 40 % по сравнению с контролем. Развитие полосовидных язв по-прежнему не отмечено, при 100 % поражении животных контрольной группы.

Гистологические исследования показали, что эрозии носят лишь поверхностный характер, а окружающий их эпителий подвержен незначительным дистрофическим изменениям. На 28 сутки исследования репаративные процессы в СОЖ доминируют над деструктивными, а поверхностный эпителий дает выраженную ШИК-реакцию.

Анализ желудочного сока на 14- и 28-е сутки свидетельствует о том, что содержание пепсина при введении «Вентрофита» повышается соответственно в 2,6 и 2 раза, дебит-час пепсина – в 2,2 и 2,4 раза по сравнению с показателями у животных контрольной группы. Наряду с этим, у крыс, получавших «Вентрофит», отмечается повышение активности за-

щитного слоя СОЖ, о чем свидетельствует повышение концентрации и дебит-часа мукополисахаридов до уровня физиологической нормы.

Установлено, что курсовое введение «Вентрофита» на фоне экспериментального «рефлюкс»-гастрита, оказывает антиоксидантное действие, ингибируя процессы ПОЛ и повышая активность эндогенной антиоксидантной системы организма животных (табл. 3).

При этом показано, что гастропротективное и антиоксидантное действие испытываемого средства во все сроки исследования превосходит таковое у препарата сравнения – плантаглоуцида.

Таблица 3

Влияние «Вентрофита» на показатели перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы организма белых крыс при экспериментальном «рефлюкс»-гастрите

Показатели	Сроки, сутки	Группы животных			
		Интактная (n=9)	Контрольная (желчь+ H ₂ O) (n=9)	Опытная I (желчь+ «Вентрофит»)(n=9)	Опытная II (желчь+ ПГ) (n=9)
МДА в гомогенате желудка, нмоль/г	14	0,09±0,001	0,34±0,004*	0,15±0,002**	0,19±0,001**
	28		0,43±0,026*	0,09±0,001**	0,12±0,002
ДК в сыворотке крови, ед. ОП	14	1,50±0,120	3,55±0,131*	2,10±0,110**	1,81±0,102**
	28		5,41±0,190*	1,58±0,141**	1,62±0,110**
Каталаза в сыворотке крови, мкмоль/мл мин	14	0,41±0,031	0,20±0,110*	0,30±0,012**	0,27±0,012**
	28		0,14±0,005*	0,39±0,021**	0,32±0,011**
СОД в сыворотке крови, ед. ОП	14	21,1±1,15	15,1±1,10*	18,1±0,57**	16,4±0,45**
	28		9,2±0,31*	20,7±1,12**	18,3±1,07

Фармакотерапевтическая эффективность «Вентрофита» при хронической апетатной язве желудка

Установлено, что курсовое введение «Вентрофита» на фоне ХАЯЖ оказывает антиульцерогенное действие, о чем свидетельствует уменьшение выраженности язвенных деструкций в СОЖ белых крыс. При макроскопическом осмотре желудка животных опытной группы, на 7-сутки исследования наблюдается менее выраженная отечность, анемия и сглаженность рельефа СОЖ по сравнению с контролем. Показано, что «Вентрофит» способствует уменьшению площади язвенного кратера во все сроки исследования (рис. 1).

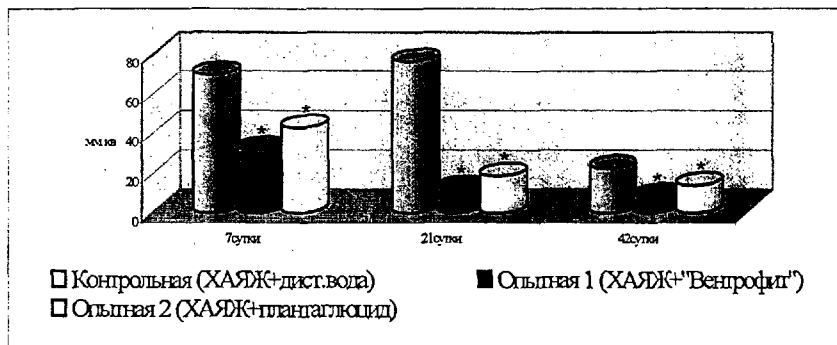


Рис. 1. Влияние «Вентрофита» на размеры язвенного дефекта в стенке желудка белых крыс при хронической ацетатной язве желудка.

Курсовое введение исследуемого фитосредства способствует более ранней эпителизации дна язвенного дефекта. Так, уже на 21-е сутки эксперимента у животных указанной группы отмечается постепенное очищение дна язвы от фибриноида, начиная с периферии язвы к ее центру. В этой же последовательности наблюдается наползание поверхностного эпителия на дно язвы. Этот вариант эпителизации, по мнению авторов (Аруин Л.И., 1999 и др.), считается наиболее оптимальным. На 42-е сутки эксперимента у крыс опытной группы в 30 % случаев в отличие от контроля наблюдается полная эпителизация язвы.

Показано, что курсовое введение «Вентрофита» препятствует атрофии СОЖ, способствует сохранению и восстановлению ее функциональной активности на более ранних сроках патологического процесса. Так, на 7-е сутки ХАЯЖ у крыс опытной группы отмечается увеличение темпа желудочной секреции, общей кислотности и количества свободной НСІ в среднем в 1,5 раза, повышение содержания пепсина в 1,3 раза и концентрации мукополисахаридов – на 19 % по сравнению с данными у животных контрольной группы. На 21-е сутки исследования под влиянием «Вентрофита» темп желудочной секреции повышается на 18 %, общая кислотность и уровень свободной НСІ возрастают в 1,5 раза, содержание пепсина и уровень мукополисахаридов увеличиваются на 25 % по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы. В более отдаленные сроки (42 сутки) концентрация свободной НСІ достоверно выше, чем таковая у животных контрольной группы, а такие показатели как дебит-час НСІ и темп желудочной секреции достигают значений физиологической нормы. Наряду с этим, у крыс, получавших «Вентрофит», отмечается достоверное повышение содержания пепсина и дебит-час пепсина в 3,6 и 4,6 раза соот-

ветственно, а также нормализация концентрации мукополисахаридов в желудочном соке.

Установлено также, что на фоне введения «Вентрофита» отмечаются менее выраженные признаки оксидативного стресса. Так, содержание МДА в гомогенате желудка, во все сроки исследования (7-, 21- и 42-е сутки) снижается соответственно на 25; 40 и 44 % по сравнению с показателями у животных контрольной группы. Повышение активности каталазы наблюдается на 21- и 42-е сутки исследования соответственно в 1,6 и 2,3 раза по сравнению с контролем, что совпадает со сроками наиболее выраженной активации репаративных процессов в стенке желудка.

Исследование механизмов гастрозащитного действия «Вентрофита»

Исследование влияния испытуемого фитосредства на перекисный и осмотический гемолиз эритроцитов показало, что «Вентрофит» в концентрациях 2,0 – 3,0 мг/мл, оказывает выраженное мембраностабилизирующее действие, уменьшая степень перекисного и осмотического гемолиза в среднем на 70 % по сравнению с контролем.

При исследовании антиоксидантной активности «Вентрофита» с использованием ТБК-теста, установлено что испытуемое средство во всех исследованных дозах уменьшает скорость накопления продуктов ПОЛ. Так, добавление в инкубационную среду «Вентрофита» в концентрации 1,0 и 3,0 г/л сопровождается уменьшением содержания ТБК-активных продуктов соответственно на 61 и 72 % по сравнению с контролем. Индекс антиокислительной активности (АОА) «Вентрофита», рассчитанный по ТБК-тесту составляет $11,1 \text{ (г/л)}^{-1}$, что свидетельствует о способности испытуемого фитозекстракта существенно ингибировать интенсивность процессов ПОЛ.

Исследование противовоспалительной активности «Вентрофита» показало, что испытуемое средство оказывает положительное влияние на стадии воспалительного процесса. В частности выявлено наличие антиэкссудативной, антиальтеративной и пролиферативной активности. Так, введение «Вентрофита» угнетает выраженность отека на 50 %; уменьшает площадь альтерации на 7-, 14- и 21-е сутки эксперимента соответственно на 12; 16 и 19 % и стимулирует образование фиброзногрануляционной ткани в 1,8 раза по сравнению с аналогичными показателями у крыс контрольной группы.

Установлено также, что введение испытуемого фитосредства на фоне асептического перитонита, сопровождается достоверным снижением степени дегрануляции тканевых базофилов в среднем на 30 % по сравнению с контролем, что свидетельствует о повышении устойчивости цитоплазма-

тической мембраны тканевых базофилов под влиянием «Вентрофита» и уменьшении выброса провоспалительных агентов.

Установлено, что курсовое введение «Вентрофита» в экспериментально-терапевтической дозе (50 мг/кг) на фоне азатиоприновой иммуносупрессии оказывает выраженное иммуномодулирующее действие, обеспечивая повышение показателей иммунных реакций организма до уровня физиологической нормы. При этом показано, что испытуемое средство оказывает стимулирующее влияние как на клеточно-опосредованный, так и на гуморальный иммунный ответ организма. В частности, об этом свидетельствует достоверное уменьшение выраженности инволюции иммунокомпетентных органов; повышение активности клеточно-опосредованной иммунной реакции и антителообразования, что выражается в увеличении индекса реакции ГЗТ в 1,7 раза; увеличение количества антителообразующих клеток как в абсолютных, так и в относительных значениях соответственно в 2,4 и 1,8 раза относительно контроля. Также установлено повышение функциональной активности перитонеальных макрофагов, что выражается в увеличении активности и интенсивности фагоцитоза в отношении *Staphylococcus aureus* в 1,5 и 1,6 раза, соответственно, по сравнению с данными в контроле.

При исследовании антибактериальной активности установлено, что «Вентрофит» обладает бактериостатическим действием по отношению ко всем исследованным штаммам бактерий. При этом наиболее выраженное антибактериальное действие испытуемый фитοэкстракт оказывает по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Streptococcus faecalis*.

Установлено, что испытуемое средство оказывает стимулирующее действие на моторно-эвакуаторную активность органов ЖКТ, а также секреторную функцию печени. В частности, однократное введение белым крысам фитосредства в экспериментально-терапевтической дозе сопровождается уменьшением времени пассажа металлических шариков по ЖКТ на 40 %, увеличением общего количества кала, а также повышением скорости секреции желчи и ее общего количества соответственно на 27 и 13 % по сравнению с аналогичными показателями у крыс контрольной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что в результате повреждения ulcerогенными факторами в желудке лабораторных животных развивается ряд морфофункциональных изменений. Так, 24-часовой иммобилизационный стресс приводит к развитию поверхностных повреждений, характеризующихся структурными изменениями покровно-ямочного эпителия и функциональными нарушениями железистого отдела стенки желудка. Интрагастральное вве-

дение индометацина сопровождается возникновением глубокого эрозивного повреждения желудка с дистрофическими и некротическими процессами в покровно-ямочном и железистом эпителии и образованием глубоких геморрагических эрозий. На фоне введения медицинской желчи у животных контрольной группы развивается хроническое повреждение характеризующееся дистрофическими и некротическими изменениями слизистой оболочки и подслизистой основы стенки желудка. Формирование и развитие хронической апетатной язвы сопровождается структурными нарушениями не только СОЖ, но и подслизистой основы и мышечной оболочки желудка. Структурные изменения стенки желудка при данных патологических состояниях сопровождаются снижением его функциональной кислото- и ферментопродуцирующей активности, а также уменьшением содержания мукополисахаридов в желудочном соке. Выявлено, что в основе морфофункциональных изменений желудка, при его повреждениях различной этиологии лежит универсальный молекулярно-клеточный механизм активации процессов свободно-радикального окисления липидов, сопровождающийся деструкцией мембранных структур клеток желудка, что приводит к развитию разного рода дистрофических и некротических процессов в его стенке.

Исследования фармакотерапевтической эффективности «Вентрофита», проведенные с использованием экспериментальных моделей, адекватных острому и хроническому повреждению ЖКТ показали, что его курсовое введение в экспериментально-терапевтической дозе, составляющей 50 мг/кг, оказывает выраженное антиульцерогенное действие, препятствуя развитию атрофических и деструктивных процессов в СОЖ, обеспечивая тем самым сохранность ее функциональной активности. В частности, установлено, что на фоне введения испытуемого средства отмечается уменьшение выраженности воспалительного процесса, количества язвенных дефектов СОЖ, сохранение ее кислото-, ферменто- и слизиобразующей функций. При этом показано, что «Вентрофит» ограничивает развитие крупных сливных деструкций СОЖ в виде эрозий и полосовидных язв. Выявлено, что исследуемое фитосредство в указанной дозе не только препятствует альтерирующему действию различных повреждающих агентов, но и существенно стимулирует регенерацию язвенных дефектов, вследствие чего восстановление морфофункционального состояния желудка происходит на более ранних сроках патологического процесса.

Полученные в работе данные свидетельствуют, что реализация гастропротективного действия «Вентрофита» обеспечивается наличием противовоспалительной, иммуномодулирующей, антибактериальной активности, а также способности стимулировать моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ и процессы репаративной регенерации поврежденных тканей.

Установлено, что наиболее важным аспектом механизма гастрозащитного действия «Вентрофита» является наличие мембраностабилизирующей активности, реализация которой связана с антиоксидантным действием комплекса фенольных соединений, входящих в его состав. В свою очередь, механизм антиоксидантной активности «Вентрофита» обусловлен как непосредственным радикалперехватывающим действием биофлавоноидных соединений, так и опосредованным, связанным с активацией системы антиоксидантной защиты организма.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментальные повреждения желудка различной этиологии характеризуются развитием дистрофических и некротических изменений стенки желудка различной степени: иммобилизационный стресс приводит к структурным изменениям в покровно-яточном эпителии; острое индометациновое повреждение сопровождается образованием глубоких геморрагических эрозий; при введении медицинской желчи развиваются некротические изменения слизистой оболочки и подслизистой основы; аппликация стенки желудка ледяной уксусной кислотой сопровождается развитием глубоких структурных нарушений подслизистой основы и мышечной оболочки.
2. Общим молекулярно-клеточным механизмом повреждения желудка ulcerогенными факторами различной этиологии является индукция перекисного окисления липидов, сопровождающаяся деструкцией мембранных структур клеток.
3. «Вентрофит» обладает выраженной фармакотерапевтической эффективностью при повреждениях желудка различной этиологии, препятствуя развитию атрофии и деструкции слизистой оболочки, способствуя ускорению регенерации стенки желудка и восстановлению его функциональной активности на более ранних сроках патологического процесса.
4. Реализация антиulcerогенного действия «Вентрофита» связана с наличием выраженной противовоспалительной, антибактериальной и иммуномодулирующей активности, а также его способности стимулировать моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ и процессы репаративной регенерации поврежденных тканей.
5. Ведущим молекулярно-клеточным механизмом гастропротекторного действия «Вентрофита» является ингибирование процессов свободно-радикального окисления, повышение антиоксидантного потенциала организма, стабилизация мембранных структур клеток.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Создание антиязвенного сбора и содержание в нем биологически активных веществ // Развитие традиционной медицины в России: Мат.

науч. - практ. конф. – Улан-Удэ, 2004. – С. 71-72 (Лубсандоржиева П.Б., Шантанова Л.Н., Ажунова Т.А.).

2. Вклад каротиноидов в антиоксидантную активность антиязвенного сбора «Вентрофит» *in vitro* // Сиб. мед. журнал. – 2005. - № 8. – С. 55–57 (Лубсандоржиева П.Б., Ажунова Т.А., Шантанова Л.Н., Николаев С.М., Муханова Л.Х.).

3. Методика стандартизации антиязвенного сбора // Сиб. мед. журнал. – 2005. - № 2. – С. 64-67 (Лубсандоржиева П.Б., Ажунова Т.А., Шантанова Л.Н., Муханова Л.Х.).

4. Антиоксидантная активность водных извлечений антиязвенного сбора *in vitro*. // Сиб. мед. журнал. – 2005. - № 4. – С. 45-50 (Лубсандоржиева П.Б., Ажунова Т.А., Шантанова Л.Н., Муханова Л.Х.).

5. Антиоксидантная активность антиязвенного сбора и суммарного экстракта Вентрофит // Тез. докл. междунар. науч. конф. «Монос-15». – Улан-Баатар (Монголия). – 2005. - С. 68-69 (Лубсандоржиева П.Б., Ажунова Т.А., Шантанова Л.Н., Николаев С.М., Муханова Л.Х.).

6. Антиульцерогенное действие многокомпонентного растительного средства «Вентрофит» // Тез. докл. междунар. науч. конф. «Монос-15». – Улан-Баатар (Монголия). – 2005. - С. 89-90 (Ажунова Т.А., Лубсандоржиева П.Б., Хобракова В.Б., Муханова Л.Х.).

7. Лекарственный сбор обладающий антиязвенной активностью // Патент № 2281114 от 10 августа 2006 г (Николаев С.М., Лубсандоржиева П.Б., Ажунова Т.А., Шантанова Л.Н., Муханова Л.Х.).

8. Иммуномодулирующее действие противоязвенного растительного средства «Вентрофит» // Хим. фарм. журнал. – 2006. - Т. 40. – №9. – С. 39-41 (Николаев С.М., Хобракова В.Б., Ажунова Т.А., Лубсандоржиева П.Б., А.А., Муханова Л.Х.).

9. Влияние растительного средства «Вентрофит» на количество тканевых базофилов в мышечной оболочке желудка при аспириновом повреждении // Тез. докл. науч.-практ. конф., посв. 75-летию со дня рождения д.м.н. Базарона Э.Г. – Улан-Удэ. – 2006. - С. 65-66 (Шантанова Л.Н.).

10. Морфометрическая оценка гастропротективного действия растительного средства «Вентрофит» на модели аспиринового повреждения // Вестник БГУ. – 2006. – Серия 11. – Вып. 6. – С. 189-193 (Разуваева Я.Г., Лоншакова К.С.).

11. Биологически активные вещества антиязвенного растительного средства «Вентрофит» // Хим. раст. сырья. – 2006. - № 1. – С. 59-64 (Лубсандоржиева П.Б., Ажунова Т.А., Шантанова Л.Н., Муханова Л.Х.).

Подписано в печать 17.11.2006 г. Формат 60х84 1/16.
Бумага офисная. Усл.п.л.:1,37. Тираж 100. Заказ № 59

Отпечатано в типографии Изд-ва БНЦ СО РАН
670042 г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6

