

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ И  
АРОМАТИЧЕСКИХ РАСТЕНИЙ»

На правах рукописи



**Ферубко Екатерина Владимировна**

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ МНОГОКОМПОНЕНТНЫМИ  
РАСТИТЕЛЬНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
Николаев Сергей Матвеевич,  
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. К ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗУ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ, И ИХ ФАРМАКОТЕРАПИЯ.....	16
1.1. К этиологии и патогенезу язвенной болезни, повреждений печени и холецистита .....	16
1.2. Современные подходы к фармакотерапии заболеваний органов пищеварения, включая использование растительных лекарственных препараторов.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	54
2.1. Краткая характеристика объектов исследования.....	54
2.2. Характеристика и обоснование методов определения фармакологических свойств и их фармакотерапевтической эффективности на моделях заболеваний .....	56
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА АДАПТИРОВАННОЙ КОНЦЕПТУАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ПО СОЗДАНИЮ НОВЫХ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ.....	65
ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ «ОКТАФИТА» ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ЖЕЛУДКА.....	72
4.1. Определение острой токсичности «Октафита» .....	72
4.2. Определение экспериментально-терапевтических доз «Октафита» .....	73
4.3. Исследование гастропротективной эффективности «Октафита» в условиях нейрогенной язвы у крыс.....	75
4.4. Определение гастропротективной эффективности «Октафита» при острой аспириновой язве у животных.....	80

4.5. Исследование гастропротективной эффективности «Октафита» при хронической бутадионовой язве крыс .....	84
<b>ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ «ПЕНТАФИТА» ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ПЕЧЕНИ.....</b>	<b>93</b>
5.1. Определение острой токсичности «Пентафита» .....	94
5.2. Определение экспериментально-терапевтических доз «Пентафита» .....	94
5.3. Изучение гепатопротективной эффективности «Пентафита» в условиях экспериментального тетрахлорметанового гепатита.....	96
5.4. Исследование гепатопротективной эффективности «Пентафита» при D-галактозаминовом гепатите.....	113
5.5. Изучение стресспротективной активности «Пентафита» .....	120
<b>ГЛАВА 6. ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ «ГЕКСАФИТА» ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ОРГАНОВ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КОМПЛЕКСА ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ .....</b>	<b>122</b>
6.1. Определение острой токсичности «Гексафита» .....	122
6.2 Определение экспериментально-терапевтических доз «Гексафита» .....	123
6.3. Исследование желчегонной активности «Гексафита» .....	125
6.4. Изучение желчегонной активности «Гексафита» в условиях экспериментального холецистита у морских свинок.....	129
6.5. Исследование гепатопротективной эффективности «Гексафита» при тетрахлорметановом гепатите у белых крыс.....	133
6.6. Изучение гепатопротективной эффективности «Гексафита» при D-галактозаминовом гепатите у белых крыс .....	147

6.7. Изучение стресспротективной активности «Гексафита».....	151
6.8. Изучение фармакологической активности суммы фенольных соединений (выделенной из «Гексафита») .....	154
<b>ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>	
Общие закономерности в действии многокомпонентных средств	159
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>178</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>180</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>182</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>183</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>185</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования.**

В последние годы наблюдается повышение внимания к растительным лекарственным препаратам, в том числе предназначенным для профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения. Согласно рекомендациям экспертов Всемирной Организации Здравоохранения, в лечении примерно 75 % больных целесообразно применять препараты растительного происхождения (Стратегия ВОЗ..., 2013).

В соответствии с Приказом Минздрава России от 13.02.2013 г. № 66 (ред. от 10.09.2019 г.) "Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации" и Федеральной целевой программой «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2030 года и дальнейшую перспективу» признана необходимость совершенствования системы лекарственного обеспечения населения путем развития отечественной фармацевтической промышленности и создания инновационных лекарственных препаратов для медицинского применения. Наряду с этим, согласно дорожной карте по направлению «Превентивная медицина» Национальной технологической инициативы в период с 2017 по 2035 гг. на территории РФ планируется развитие лекарственного растениеводства, производство традиционных растительных лекарственных средств (ЛС), многокомпонентных ЛС. Лекарственные препараты с применением субстанций растительного происхождения могут использоваться практически во всех направлениях медицины. Создание новых лекарственных средств на основе сухих экстрактов и их фармакологическое исследование в соответствии с современными

требованиями является перспективным своевременным направлением медицинской науки и клинической практики.

По данным Министерства здравоохранения РФ, заболевания органов пищеварения занимают 5-е место в структуре заболеваемости, при этом они являются причиной 4,5% случаев смерти (Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики, 2021). При лечении язвенной болезни и заболеваний органов гепатобилиарной системы назначаются лекарственные средства растительного происхождения. Большой частью они представлены очищенными экстракционными препаратами и содержат вещества из одного растения. На наш взгляд, целесообразно применять их в виде многокомпонентных средств, преимуществом которых является взаимное дополнение полезных фармакологических свойств каждого входящего компонента, соответствие многофакторному патогенезу заболеваний с воздействием в целом на организм больного как корригирующей системы.

#### **Степень разработанности темы исследования.**

Известны работы отечественных и зарубежных ученых, посвященные фитотерапии заболеваний (О.Д. Барнаулов, Е.Е. Лесиовская, Г.Е. Пронченко, R. Belaiche, J. Geng, R. Marusic и др.). Вопросы использования лекарственных растений, многокомпонентных средств растительного происхождения при патологии желудочно-кишечного тракта изложены в работах Я.И. Абрамовой, Ю.Б. Белоусова, О.В. Евдокимовой, В.Е. Новикова, N. Sahoo, D. Schuppan и др. Теоретическую основу диссертационной работы составили труды, рассматривающие вопросы методологии разработки новых комплексных средств (Т.Л. Киселева, А.А. Верткин, М.А. Гриневич, С.М. Николаев, R. Fauron, T. Siegel и др.), механизма действия вторичных метаболитов растительного происхождения на сигнальные системы клеток при заболеваниях органов пищеварения (Н.К. Зенков, Ю.С. Тараховский, D.L. Ambriz-Perez, N.T.

Ashley, B.H. Havsteen, D. Ribeiro и др.). Анализ данных по обозначенным выше проблемам свидетельствует о недостаточном рассмотрении вопросов создания, включая фармакологическое изучение комплексных лекарственных средств растительного происхождения; ограниченный ассортимент лекарственных препаратов из растений для лечения социально значимых заболеваний пищеварительной системы, что свидетельствует о недостаточности разработанности проблемы.

Таким образом, выбор темы диссертационного исследования продиктован необходимостью разработки комплексных лекарственных средств растительного происхождения и значимостью их для практической медицины. С учетом этого разработаны новые средства растительного происхождения, предназначенные для профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения в виде сухих многокомпонентных экстрактов, условно названных «Октафит», «Пентафит» и «Гексафит».

**Целью** настоящих исследований является разработка, определение фармакотерапевтической эффективности и базисных механизмов действия новых многокомпонентных средств растительного происхождения, предназначенных для лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения.

**Для достижения указанной цели необходимо решение следующих задач:**

- провести информационно-аналитический анализ по данной проблеме и разработать концептуальную модель создания многокомпонентных средств растительного происхождения;
- создать по предложенной модели новые многокомпонентные растительные средства («Октафит», «Пентафит», «Гексафит») в виде полиэкстрактов, предназначенные для профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения;

- оценить фармакотерапевтическую эффективность «Октафита» и выявить особенности влияния при экспериментальных язвах желудка у лабораторных животных;
- определить фармакотерапевтическую эффективность «Пентафита» при повреждениях печени в сравнении с действием референтного препарата в условиях эксперимента;
- изучить фармакотерапевтическую эффективность «Гексафита», выяснить значение ингибирующего действия фенольных веществ на свободнорадикальное окисление липидов при повреждениях печени и желчного пузыря;
- определить влияние исследуемых растительных средств на состояние неспецифической резистентности организма;
- выявить общие закономерности в фармакотерапевтическом влиянии многокомпонентных растительных средств при повреждениях органов пищеварения.

### **Научная новизна.**

На основе анализа литературы, опыта традиционной медицины и проведенных исследований создана концептуальная модель разработки многокомпонентных растительных средств в форме экстрактов, включающая информационный, аналитический, экспериментальный и клинический блоки с разработкой нормативной документации, что может служить методологической базой при создании комплексных растительных препаратов. По указанной модели предложены рациональные составы новых средств, предназначенные для лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения, отличающиеся содержанием широкого спектра биологически активных веществ.

На основных моделях заболеваний желудка установлена выраженная фармакотерапевтическая эффективность комплексного средства «Октафит», превосходящая по действию препараты сравнения.

Полученный экстракт повышает резистентность слизистой желудка, ускоряет регенерацию, способствует нормализации морфофункционального состояния желудка на более ранних сроках патологического процесса. Данное средство в экспериментально-терапевтической дозе ограничивает повреждающее действие стрессовых факторов, ксенобиотиков с мобилизацией восстановительных процессов. При курсовом его введении животным с повреждениями слизистой желудка наблюдается закономерное снижение индекса Паулса для кровоизлияний, эрозий с предупреждением развития грубых полосовидных язв, что характеризует «Октафит» как эффективное гастропротективное средство.

Впервые создано комплексное растительное средство «Пентафит», обеспечивающее выраженный фармакотерапевтический эффект при повреждениях печени. Его курсовое введение животным в экспериментально-терапевтической дозе при токсическом поражении печени сопровождается снижением явлений цитолиза и холестаза с ограничением структурных нарушений, ускоренной инволюцией их и активацией регенераторных процессов.

Для лечения и профилактики холецистита, часто сопутствующего повреждениям печени, создано многокомпонентное средство «Гексафит», содержащее широкий спектр биологически активных веществ и обеспечивающее многостороннее влияние на функции гепатобилиарной системы и, прежде всего, на морфофункциональное состояние желчного пузыря. Показано, что указанное средство в экспериментально-терапевтической дозе оказывает выраженное фармакотерапевтическое влияние на функции печени и желчного пузыря при их повреждении с ускорением холеретической реакции у лабораторных животных, восстановлением структуры органов на ранних сроках.

Выраженная фармакотерапевтическая эффективность указанных комплексных средств при повреждениях органов пищеварения обусловлена содержанием в них биологически активных веществ с превалирующим влиянием соединений фенольной природы. Преимущественный их вклад в конечный эффект установлен в специальных экспериментах и связан с базисным мембраностабилизирующим действием и повышением антиоксидантной защиты организма. На этом фоне проявляются специфические фармакологические свойства ингредиентов с нормализующим влиянием комплексных средств на морффункциональное состояние указанных органов. При этом у многокомпонентных препаратов выраженный защитный эффект достигается благодаря координации фармакологических свойств БАВ посредством их взаимодополнения и взаимоусиления. Выраженная фармакотерапевтическая эффективность созданных средств обусловлена системной реализацией восстановительных процессов в пищеварительной системе, благодаря проявлению общих закономерностей, обусловленных ингибированием свободнорадикального окисления липидов и стабилизацией биологических мембран, а также повышением неспецифической резистентности организма. Полученные результаты исследований по созданию и оценке эффективности новых многокомпонентных растительных средств, вносят определенный вклад в разработку комбинированных препаратов и могут служить основой для формирования и развития нового направления в фармакологии, связанного с обеспечением системной, целостной фармакотерапии заболеваний. Созданные новые комплексные растительные средства расширяют перечень востребованных отечественных растительных лекарств и позволяют повысить эффективность профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения, ограничить импорт аналогов.

**Теоретическая и практическая значимость работы.**

Полученные в ходе фармакологических исследований результаты дополняют информационный массив по действию многокомпонентных растительных препаратов. Значимость работы заключается в разработке и рекомендации адаптированной концептуальной модели при создании многокомпонентных растительных лекарственных средств «Октафит», «Пентафит», «Гексафит», а также в использовании результатов при организации исследований в лаборатории фармакологии АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ», учебном процессе и научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО «Южно-Уральской государственный медицинский университет» Минздрава России, ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России и в работе ООО «Компания ХОРСТ», государственного предприятия «Бурят-Фармация» Минздрава Республики Бурятия. По результатам проведенных исследований разработаны и предложены новые способы получения средств, на которые получены патенты РФ (патент № 2689379 от 05.03.2019, патент № 2711048 от 10.01.2019, патент № 2700681 от 13.06.2019 г). Созданы средства «Октафит», «Пентафит», «Гексафит» и получена декларация на них о соответствии требованиям Евразийского экономического союза за № ЕАЭС NRU Д-RU.АЖ50.В.03294/20 от 05.08.2020. Материалы исследования включены в проекты нормативной документации и направлены для планируемой регистрации в АО «Фармцентр ВИЛАР».

**Положения, выносимые на защиту:**

- разработана концептуальная модель создания новых многокомпонентных растительных средств;

- созданы по адаптированной схеме новые многокомпонентные растительные средства («Октафит», «Пентафит», «Гексафит»), предназначенные для профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения;
- высоким фармакотерапевтическим эффектом отличается «Октафит» на моделях повреждения желудка;
- особенностью в действии «Пентафита» является его способность оказывать выраженное фармакотерапевтическое влияние при экспериментальных повреждениях печени;
- выраженное фармакотерапевтическое влияние проявляет «Гексафит» при поражениях органов гепатобилиарной системы;
- общими молекулярно-биологическими механизмами в действии полученных многокомпонентных средств являются их способности ингибировать процессы свободнорадикального окисления и стабилизировать биологические мембранны, а также повышать неспецифическую резистентность организма.

### **Методология и методы исследования.**

Теоретическую основу исследований составили труды А.Н. Кудрина С.Я. Соколова, Т.Д. Даргаевой, С.М. Николаева, В.К. Колхира, Т.Л. Киселевой и др., впервые обосновавших необходимость создания многокомпонентных лекарственных средств растительного происхождения. Методология заключалась в создании комплексных растительных средств по адаптированной модели, в частности, в фармакологическом изучении трех новых многокомпонентных растительных лекарственных средств, предназначенных для профилактики и лечения заболеваний органов гепатобилиарной системы и желудка, на экспериментальных моделях. Предварительными фитохимическими и скрининговыми фармакологическими исследованиями были обоснованы

рациональные составы многокомпонентных лекарственных средств, способы получения которых подтверждены 3 патентами РФ.

Исследования проведены на сертифицированных животных с использованием современных информативных методов. При выполнении работы использованы экспериментальные модели повреждений желудка, печени и билиарной системы, адекватные поставленным задачам, статистические методы анализа и обработки результатов.

### **Личный вклад автора.**

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, постановке цели и задач, обосновании объектов исследования, проведении фармакологических исследований, обобщению полученных данных и их статистической обработке, подготовке основных публикаций по выполненной работе. С участием автора разработаны исходные рецептуры новых лекарственных средств.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности.**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки). Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 4 паспорта специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

### **Связь задач исследований с проблемным планом.**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» по теме: № 0576–2013–0009 «Проведение доклинических исследований отдельных фракций, субстанций и лекарственных препаратов из лекарственного растительного сырья».

### **Степень достоверности и апробация результатов.**

Достоверность результатов подтверждена многократной повторностью экспериментов; исследованием фармакологической активности разработанных многокомпонентных лекарственных средств на экспериментальных моделях, статистической обработкой полученных данных и их сопоставлением с данными литературы.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: II научно-практической конференции с международным участием «От растения к препарату: традиции и современность» (Москва, 2014); Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2015; 2016; 2017; 2018; 2019; 2020); III научно-практической конференции «Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине» (Москва, 2015); международной научно-практической конференции «Биологические особенности лекарственных и ароматических растений и их роль в медицине», посвященной 85-летию ВИЛАР (Москва, 2016); Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2016; 2017; 2018; 2019; 2020); научной конференции с международным участием «Молодые ученые и фармация XXI века» (Москва, 2016; 2018); IV международном съезде «Современные проблемы фитотерапии и травничества» (Москва, 2016); международной научной конференции «Перспективы лекарственного растениеведения», посвященной 100-летию со дня рождения профессора А.И. Шретера (Москва, 2018); V Съезде фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств» (Ярославль, 2018); международной научной конференции «Метаболомика и качество жизни» (Москва, 2019); IX international research to practice Conference «Traditional medicine: ways of consolidation with modern health care» (Ulan-Ude, 2019); XIII Международном симпозиуме «Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования»

(Москва, 2019); XIV Национальном Конгрессе терапевтов (Москва, 2019); VII научной конференции с международным участием «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения» (Москва, 2019).

### **Публикации.**

По результатам диссертационной работы опубликованы 45 работ, в том числе 18 статей - в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, изданы 2 монографии, получены 3 патента РФ.

### **Структура и объем диссертации.**

Диссертационная работа изложена на 224 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 367 источников, в том числе 157 - на иностранных языках. Работа иллюстрирована 14 рисунками и 33 таблицами.

## ГЛАВА 1. К ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗУ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ И ИХ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

### 1.1 К этиологии и патогенезу язвенной болезни, повреждений печени и холецистита

В последние десятилетия многих странах отмечается неуклонный рост заболеваний органов пищеварения, связанный неблагоприятной экологической обстановкой и не рациональным питанием. В России заболеваниями данной группы страдает каждый десятый житель. К числу самых распространенных относятся заболевания гепатобилиарной системы, в том числе гепатит (18-22%), хронический холецистит (8-35%), язvенная болезнь (8-10%). Анализ структуры заболеваемости органов пищеварительной системы показал, что ведущее место среди них также занимает хронический холецистит (38,6%), затем язvенная болезнь (23,5%), хронический гепатит (6,9%). Кроме этого, отмечается увеличение больных с тяжелым течением заболеваний органов пищеварительной системы, развитием осложнений, увеличением процента злокачественных новообразований, что ведет к потере трудоспособности и повышению смертности населения [153, 267, 286]. В связи с этим проблема восстановления функциональной активности органов пищеварения, профилактика их обострений является актуальной.

Патология органов пищеварения имеет не только хронический, но и сочетанный характер, и в терапии широко используются преимущественно синтетические лекарственные средства. Они имеют противопоказания и ограничения к применению, не всегда предотвращают развитие рецидива заболевания. Это определяет необходимость разработки комплексных подходов к лечению этих заболеваний, в том числе с применением лекарственных растительных средств, которые имеют широкий спектр

профилактического и лечебного действия, отличаются низкой токсичностью, физиологичностью действия, способностью быстро устранять симптомы обострения, предупреждать рецидивы и способствовать восстановлению функций желудочно-кишечного тракта. Несмотря на увеличивающийся сектор рынка растительных средств, номенклатура лекарственных препаратов растительного происхождения для лечения таких сложных патологий как язвенная болезнь, гепатиты и холециститы ограничена [1, 64, 66, 128].

Язвенная болезнь – хроническое, циклически протекающее заболевание с разнообразной клинической картиной, основным морфологическим проявлением которого является рецидивирующая язва желудка или двенадцатиперстной кишки, возникающая на фоне гастрита, вызванного инфекцией *Helicobacter pylori* (HP) [13, 116, 209, 256]. По распространенности, тяжести течения, осложнениям и смертности она занимает ведущее место среди заболеваний желудочно-кишечного тракта [13, 84, 153, 209, 267]. В России язвенной болезнью страдает, по различным данным, от 8 до 10% взрослого населения. Часто язвенная болезнь приводит к развитию серьезных осложнений: внутреннее кровотечение, перфорация язвы, проникновение язвы в прилежащие органы, злокачественные язвы с развитием рака желудка и др. [29, 125, 153, 196, 267, 376]. Среди причин развития язвенной болезни выделяют наследственную предрасположенность, нейропсихические факторы, алиментарные факторы, вредные привычки, неконтролируемый прием нестероидных противовоспалительных препаратов, инфекцию HP [65, 125, 167, 196, 256]. По-прежнему актуально определение В.Х. Василенко: «язвенная болезнь (ЯБ) – понятие клинико-анатомическое; это хроническое рецидивирующее (полициклическое) заболевание, характеризующееся общей морфологической особенностью - потерей участка слизистой оболочки с образованием язвенного дефектов в тех

отделах гастродуodenальной зоны, которые омываются активным желудочным соком» [7, 81, 108, 109, 204,]. Учение о ЯБ развивалось по разным направлениям: предлагались теории ее происхождения: механическая, воспалительная, нейрогуморальная, нейродистрофическая, инфекционная и др. Все эти направления внесли определенный вклад в учение о ЯБ, однако ни одна из них не стала основополагающей, что свидетельствует о многообразии причин и факторов, способствующих язвообразованию [48, 81, 84, 100, 205, 212]. Патогенез ЯБ сложный и многофакторный [29, 31, 41, 47, 48, 80, 209, 212, 376]. Бесспорной причиной язвообразования на сегодняшний день признается нарушение баланса между факторами защиты слизистой оболочки желудка(СОЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) и агрессивными факторами желудочного сока, так называемые весы Шея [31, 47, 48, 49, 127, 209, 212, 225, 363]. В эти процессы вовлечены центральная и вегетативная нервные системы, биогенные амины и пептидные гормоны пищеварительного тракта, наследственно-конституциональные факторы, осеменение НР и др. Их тесное взаимодействие, в конечном счете, и определяет соотношение защитных и агрессивных факторов в слизистой оболочке гастродуodenальной области [10, 179, 180, 196, 212, 225]. К защитным факторам СОЖ и ДПК относят слизисто-бикарбонатный барьер, duodenальный тормозной механизм, регенераторную активность поверхностного эпителия, регионарный кровоток [10, 108, 148, 179, 180, 212, 363].Известно, что в краях пролиферация эпителия всегда усиlena, однако в виду того, что он не полностью дифференцирован, в нем очень мало или почти нет мукоида, что делает его легко уязвимым для НС1 и пепсина [10, 225]; препятствует заживлению недостаточное кровоснабжение зоны изъязвления [108, 204, 209]. В качестве факторов агрессии выступают активация ацидопептического фактора, увеличение массы обкладочных клеток, повышение тонуса н. vagus, избыточная

продукция гастрин, желудочно-дуodenальная дискинезия, повреждение слизистого барьера, вследствие инвазии НР, усиление перекисного окисления липидов [116, 127, 148]. Из факторов агрессии первое место отводится ацидопептическому фактору. Положение «без кислоты не бывает язвы» по Schwarz K. (1910), по-прежнему, остается незыбленным [29, 41, 80, 125, 212, 225]. Фактором агрессии является, и активация процессов ПОЛ. В течении ряда лет внимание было привлечено к изучению роли процессов свободнорадикального окисления биомакромолекул при язвенной болезни на фоне хронических стрессовых ситуаций. По мнению Меерсона Ф.З., стресс → активация ПОЛ → повреждение составляют звенья патогенеза ЯБ [130]. Данные полученные Махаковой Г.Ч. с соавторами показывают, что одним из ключевых патогенетических звеньев инициирования свободнорадикального ПОЛ в стенке желудка может быть и нейродистрофический [127]. Исследование свободнорадикальных процессов у больных ЯБ подтверждает роль их в язвообразовании, степень активации ПОЛ коррелирует с размерами язвы и тяжестью течения заболевания, а нормализация антиоксидантных систем прогнозирует длительность ремиссии [127, 212, 287, 303, 325, 345]. Активация процессов ПОЛ в клеточных структурах желудка является одним из важных механизмов повреждения слизистой оболочки, но не единственным механизмом, участвующим в цитодеструкции приульцерогенезе; превышение «критического» уровня перекисей липидов влечет за собой количественно более выраженное морфофункциональное повреждение тканей, размеры которого соотносятся с уровнем продуктов ПОЛ не в линейной, а в более экстремальной зависимости [127, 223, 303]. С учетом этого существует настоятельная необходимость включения в комплексную терапию ЯБ антиоксидантов. Из этой группы препаратов наибольшее внимание привлекают препараты, созданные на растительной

основе, содержащие естественные антиоксиданты [68, 71, 202, 213, 214, 226, 227, 244, 275, 278, 309, 313, 315, 336, 338, 339, 345].

К заболеваниям печени ведут интоксикации эндогенной и экзогенной природы (гепатотропные яды, алкоголь, пищевые отравления и др.), различные инфекции, нарушение питания, в т.ч. белково-витаминное голодание, и обмена веществ (обменные заболевания печени), расстройства кровообращения, иммунные нарушения, побочные действия лекарств (токсические, аллергические) [26, 35, 42, 76, 80, 82, 138, 145, 169, 171, 188, 284, 293]. В настоящее время выделены основные типы поражений печени: гепатиты, гепатозы, циррозы, опухоли, а также синдром «перенапряжения» гепатобилиарной системы при стрессовых состояниях организма. В механизме их развития установлена роль нарушений нейроэндокринной регуляции [43, 89, 91] и межорганных взаимодействий [33, 235, 283]. Важное значение при развитии гепатитов отводится расстройствам кровообращения, лимфообращения, микроциркуляции, ишемии и гипоксии [138], наследственным факторам [197], иммунным механизмам и аллергическим состояниям [137], а также снижению общей резистентности организма к неблагоприятным экологическим факторам окружающей среды [52, 169]. Хронический гепатит – это воспалительное поражение паренхимы и стромы печени, которое развивается под действием многих причин и продолжается больше 6 месяцев. Патология представляет серьезную социально-экономическую проблему. По данным статистики, в мире насчитывается около 328 млн. человек, страдающих хроническими формами гепатита В и С, при этом ежегодно добавляется более 50 млн. больных с впервые выявленным гепатитом В и 100-200 млн. – с гепатитом С. Все хронические гепатиты занимают около 70% в общей структуре болезней печени, встречаются с частотой 50-60 случаев на 100 000 населения, в большей степени подвержены им мужчины [44; 82, 169, 208, 267, 286].

Хронический гепатит классифицируется по нескольким категориям: этиологии, степени активности патологии, данным биопсии и др. По этиологии выделяют вирусные гепатиты (В, С, Д и др.), аутоиммунный, лекарственный и криптогенный [44, 82, 91, 169, 208, 227, 286]. Патогенез разных форм хронического гепатита связан с повреждением ткани и клеток печени, формированием иммунного ответа, включением агрессивных аутоиммунных механизмов, способствующих хронизации процесса и поддержанию его в течение длительного времени. Причиной хронического гепатита являются чаще всего перенесенные ранее вирусные гепатиты В, С, Д, иногда А. Каждый возбудитель по-разному действует на печень: вирус гепатита В не вызывает разрушение гепатоцитов, механизм развития патологии связан с иммунной реакцией на микроорганизм, который активно размножается в клетках печени и других тканях. Вирусы гепатита С и Д оказывают непосредственное токсическое действие на гепатоциты, вызывают их гибель [44, 82, 196, 227]. Второй распространенной причиной указанной патологии считается интоксикация организма, вызванная воздействием алкоголя, лекарственных препаратов (антибиотики, гормональные средства, противотуберкулезные препараты и т. п.), тяжелых металлов и химикатов. Токсины и их метаболиты, накапливаясь в клетках печени, вызывают сбой в их функционировании, способствуют накоплению желчи, жиров и вызывают обменные нарушения, которые приводят к некрозу гепатоцитов. Помимо этого, многие метаболиты являются антигенами, на которые активно реагирует иммунная система. Также хронический гепатит развивается в результате аутоиммунных процессов, которые связаны с неполнотой Т-супрессоров и образованием токсичных для клеток Т-лимфоцитов [82, 169, 208, 286]. Основные механизмы повреждений органов гепатобилиарной системы, как принято считать, определяются, по сути, природой повреждающих агентов и

особенностями сопутствующих условий. Как правило, в реальной обстановке имеет место сочетание нескольких факторов, обуславливающих развитие характерных синдромов при повреждениях печени [28, 43, 65, 138, 169, 260, 337], среди которых цитолиз является наиболее частым признаком и особенно ярко проявляется при острых течениях (обострениях) поражений органа. Первичные механизмы этого синдрома тесно связаны с нарушением окислительного фосфорилирования, снижением энергопродукции с последующим изменением функции и структуры клеток [73, 134, 192, 284]. Ведущее значение в деструкции клеток печени и желчевыводящих путей придается лизосомальным гидролазам [137, 138]. Цитолитический синдром проявляется биохимически – изменениями активности ферментных систем, концентраций ряда веществ в сыворотке крови и тканях органов, а патоморфологическим выражением его являются признаки дистрофии и некроза ткани органов [33, 77, 78, 235]. Следующим важным синдромом, который часто наблюдается при повреждениях гепатобилиарной системы, является холестаз, обусловленный нарушением продукции и оттока желчи. В основе его развития лежат процессы подавления деятельности ферментных систем, изменения обмена желчных кислот и холестерина, а также механизмы снижения проницаемости биологических мембран [67, 280]. Наряду с указанными синдромами при повреждении печени, выделяются также связанные с ними желтуха, мезенхимально-воспалительная реакция, портальная гипертензия, печеночная кома, гепатолиенальный, гепаторенальный синдромы и другие проявления болезни [31, 33, 34, 44]. Наибольший интерес, безусловно, представляют ведущие исходные синдромы – цитолиз и холестаз, развивающиеся практически при всех видах поражений органов гепатобилиарной системы [65, 165], и по своей сущности, являющиеся неспецифическими реакциями на действие повреждающих агентов и агрессивных факторов.

Общей платформой для их развития, несомненно, являются процессы изменения проницаемости и нарушения функциональной и структурной целостности биологических мембран и связанные с ними расстройства координированной деятельности ферментных систем, обеспечивающие в физиологических условиях адекватное биологическое окисление в широком смысле [125, 151, 232].

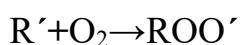
Проведенные за последние десятилетия в этом направлении исследования позволили получить ряд интересных фактов и внесли весомый вклад в познание сути молекулярных механизмов при повреждениях органов гепатобилиарной системы. В частности, поражения печени, вызванные четыреххлористым углеродом и другими повреждающими веществами, как было установлено, сопровождаются изменениями каталитической активности мембранных связанных монооксигеназ в эндоплазматическом ретикулуме, снижением энергетических процессов в митохондриях, уменьшением мембранных связывающего потенциала [137, 281, 293], характеризуются угнетением трансформации ксенобиотиков и эндогенных метаболитов, разобщением окислительного фосфорилирования, подавлением белкового синтеза, нарушением распределения ионов и др. [245, 293]. В ряде работ особо подчеркивается вероятная связь указанных патологических нарушений со структурно-функциональной дезинтеграцией мембранных структур клеток, в основе которых лежат процессы ускорения свободнорадикального (перекисного) окисления липидов [118, 216, 223, 298, 325, 326]. Как известно, ускорение свободнорадикальных процессов в печени, возникающее под влиянием некоторых токсических агентов, характеризует не только степень альтерации органа и длительность воздействия токсических соединений [72, 135, 257, 281, 293], но и играет важную роль в прогрессировании патологического процесса и сопровождается значительными

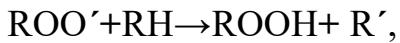
изменениями в деятельности клеток и тканей [72, 132, 192]. Данные ряда авторов, обнаруживающих активацию ПОЛ при стрессе [123, 151, 312], акклиматизации в Сибири и Заполярье, сердечно-сосудистых заболеваниях [19, 122], при повреждениях и заболеваниях печени [124, 136] и некоторых других состояниях дают основание для заключения о фундаментальности свободнорадикального механизма в деструкции биологических мембран и последующей гибели клеток [72, 132, 232, 253, 257, 258, 332].

Большой интерес, в связи с этим, представляют вопросы регуляции свободнорадикального окисления липидов в обычных физиологических условиях функционирования организма. Известно, что в организме существуют защитные системы от гиперлипопероксидации, благодаря которым регулируется интенсивность свободнорадикальных процессов [35, 73, 123, 132, 223, 293]. Среди них важная роль отводится ферментным системам – глутатионпероксидазе, каталазе, супероксиддисмутазе [122, 123], а также неферментным системам – токоферолы, убихиноны, витамины (С, К, А), стероидные гормоны, пуриновые основания, аминокислоты, органические кислоты [124, 354]. Кроме того, важнейшим неспецифическим фактором защиты, препятствующим развертыванию цепного радикального окисления липидов, является так называемый структурный антиоксидантный компонент (эффект), действующий на всех стадиях процесса активации перекисного окисления липидов. Под этим эффектом подразумевается упорядоченная организация липидных и белковых комплексов биологических мембран задерживающая «хаотропное» действие токсических веществ и ограничивающая доступность молекул кислорода и его активных форм, радикальных интермедиаторов, а также других катализаторов к полиеновым ацилам фосфолипидов [52, 63, 293, 295, 312, 325, 326, 332, 343]. Благодаря этим механизмам и другим факторам, в физиологических условиях

поддерживается стационарный уровень активности перекисного окисления в организме, ингибируется спорадическая «вспышка» радикальных реакций. Повышенный «расход» биоантиоксидантов быстро восполняется при обычном состоянии печени за счет стимуляции их синтеза, регулярным поступлением с растительной пищей фенолов, витаминов и других биологически активных веществ (БАВ), перераспределения биоантиоксидантов между органами и тканями внутри организма. Кроме того, в целостном организме нейрогуморальная регуляция гомеостаза, реагирующая на изменения внутренней среды посредством продукции гормонов, медиаторов и других физиологически активных веществ также способствует антиоксидантной защите [72, 78, 151, 226, 227, 287, 295, 312, 315, 325, 326, 332, 351]. Вследствие координированной деятельности указанных защитных систем в физиологических условиях поддерживается оптимальная жизнедеятельность клеток и органов при минимальной интенсивности свободнорадикальных процессов.

При действии же повреждающих агентов и других неблагоприятных факторов (стрессовых ситуаций) нарушается надежность антиоксидантной защиты организма в результате «перенапряжения» в деятельности указанной системы с истощением внутреннего фонда биоантиоксидантов. В результате такого «сryва» активируются свободнорадикальные процессы в биологических мембранах, ведущие к деструкции последних с развитием патологического процесса в организме. Схематично развертывание свободнорадикального окисления липидов можно представить в следующем виде:





где R' и ROO' - свободные радикалы, RH – нейтральные молекулы фосфолипидов.

При этом образующиеся свободные радикалы R' и ROO' являются активными распространителями радикального окисления липидов, в результате которых вовлекаются в перекисное окисление все новые и новые молекулы липидов, а также кислорода [151, 123, 245, 325, 326]. Взаимодействуют со свободными радикалами, в основном полиеновые жирнокислотные цепи, находящиеся непосредственно в составе мембранных фосфолипидов или же, они подвергаются свободнорадикальному окислению после гидролиза фосфолипазами A<sub>2</sub>. [132, 351]. Механизм активации свободнорадикального окисления липидов, среди которых наибольший интерес представляет индукция перекисного окисления, в частности в клетках печени происходит посредством образования органических перекисей в результате окисления гидрофобных молекул монооксигеназами [232, 287, 293, 325, 326]. Третьим важным механизмом инициации свободнорадикального окисления липидов может служить известный пример метаболизма четыреххлористого углерода, когда образуются собственно радикальные формы метаболитов самого ксенобиотика в процессе его биотрансформации [63, 221, 241]. Обсуждаются в литературе и другие важные пути его индукции в организме при действии ряда токсических агентов, которые так или иначе ведут к активации свободнорадикального окисления биомакромолекул в организме [151, 232]. На этом основании, развивающееся ускорение свободнорадикального окисления липидов в биологических мембранах с деструкцией последних, можно рассматривать как один из важных универсальных механизмов при токсическом повреждении печени.

К числу распространенных заболеваний органов пищеварения относят холецистит [41, 80, 153, 267, 366], характеризующийся хроническим течением, частыми рецидивами [30, 39, 47, 235, 280]. Острый холецистит в 90 % случаев развивается на фоне желчнокаменной болезни, в 10% - при отсутствии камней в желчном пузыре и обозначается как острый некалькулезный холецистит, особенно часто встречающийся у пожилых пациентов, сопровождается большим числом осложнений и высокой летальностью [22, 51, 99, 114, 152, 235, 267]. Во большинстве случаев у этих больных отмечается несоответствие между выраженностью воспалительных изменений в желчном пузыре и клиническими проявлениями холецистита [80, 235, 280]. У таких пациентов также встречается развитие гангренозных изменений в стенке желчного пузыря, которое может клинически проявляться так называемым периодом мнимого благополучия – уменьшением болей вследствие деструкции рецепторной системы [53, 167, 206]. Среди хирургических заболеваний брюшной полости острый холецистит по частоте встречаемости уступает только острому аппендициту и не имеет тенденций к снижению [30, 153, 267] и это обстоятельство позволяет расценивать патологию желчного пузыря и желчевыводящих путей не только как медицинскую, но и как социальную проблему с большими экономическими потерями [47, 77]. В России ежегодно обращаемость с холециститом в лечебно-профилактические учреждения составляет 1 млн. человек, производят холецистэктомию у 38000 пациентов [152, 235, 260, 293, 337]. Основной причиной значительного увеличения числа больных холециститом является рост заболеваемости населения желчнокаменной болезнью. Нередко лечить заболевание начинают тогда, когда клиническая картина становится ясной, в патологический процесс вовлечены уже другие органы пищеварения (печень, желудок, желчевыводящие пути, поджелудочная

железа) и наступает период перехода подострого процесса в хронический. Многие авторы [20, 30, 56, 154, 195, 260, 337] эти явления связывают с увеличением продолжительности жизни, нарушением питания, а также гипокинезией в процессе трудовой и бытовой деятельности лиц, обусловленной техническим прогрессом [38, 121, 153, 235]. В индустриально - развитых странах холециститом страдают 17,3 - 20,7% взрослого населения, имеет тенденцию к дальнейшему увеличению [196, 235, 260, 337]. В развитии воспалительного процесса в желчном пузыре важную роль играет инфекция, проникающая гематогенным и лимфогенным путями, восходящим путем - из кишечника [23, 30, 40, 61, 78, 114, 176, 196, 231, 263]. Несмотря на то, что роль вирусов в развитии холецистита изучена недостаточно, тем не менее, частичные случаи развития воспаления желчного пузыря после гриппа, вирусных гепатитов высокий процент «стерильной» желчи при выраженных воспалительных изменениях в пузыре и желчевыводящих путях позволяют предположить роль вирусной инфекции в развитии этого заболевания [42, 169, 260. 293]. Ведущую роль в патогенезе ферментативного холецистита придают лизолецитину. Частота острого ферментативного холецистита среди других форм острого воспаления желчного пузыря колеблется от 10% до 20% [114, 195, 203, 235]. Регургитация через большой дуоденальный сосочек (БДС) в общий желчный и панкреатический протоки ведет к активации трипсиногена панкреатического сока в активный протеолитический фермент - трипсин. Это происходит под влиянием энтерокиназы кишечного сока [114, 195, 203, 235]. Поскольку в желчи практически здорового человека энтерокиназа не содержится, то развитие ферментативного холецистита возможно только при недостаточности БДС [114, 203, 231, 263]. Увеличение содержания желчных кислот в ДПК подавляет высвобождение интестинальных гормонов, которые

стимулируют сокращение желчного пузыря. Во время приема пищи, та часть общего количества желчных кислот, которая находится в желчном пузыре, поступает в полость кишки, что приводит к изменению энтерогепатической циркуляции и вторично – к увеличению печеночной секреции желчных кислот до тех пор, пока вновь не наступит фаза наполнения пузыря. Первичность дискинетических нарушений в деятельности желчного пузыря подтверждается их существованием до периода развития бактериального, ферментативного холецистита [67, 80, 263]. У больных с хроническим холециститом в 82-85 % случаях выявляются различной степени выраженности хронический гипоацидный гастрит, рефлюкс-гастрит, «выпадает» как правило, бактерицидное действие желудочного сока. Дуоденальное содержимое инфицируется и заброс (рефлюкс) последнего в протоковую систему является причиной развития бактериального холецистита и холангита [67, 153, 260, 293, 337]. Наиболее частыми органическими изменениями и осложнениями при холециститах являются жировая дистрофия печени и катаболизм липопротеидов [67, 235, 260, 337]. В последнее время уделяется большое внимание липопротеидам высокой плотности, которые играют важную патогенетическую роль в механизме развития заболеваний гепатобилиарной системы [67, 77, 99, 235, 289, 337]. У больных бескаменным холециститом в 80% случаев липопротеиды высокой плотности меняют свою физико-химическую структуру, происходит накопление неиспользованного энергетического материала в печени, все это приводит к жировой дистрофии гепатоцитов [67, 267, 293]. Наряду с этим, в развитии холецистита отводится значительная роль усилению свободнорадикального окисления липидов в печени. Кроме того, предполагается, что ведущим фактором, снижающим резистентность внутренней оболочки желчного пузыря, является активация процессов свободнорадикального окисления липидов в покровно-эпителиальном

пласте, дисбаланс продуктов ПОЛ и защитных антиоксидантных систем [72, 73, 144, 260, 293, 332, 343].

Таким образом, при указанных расстройствах ведущая роль отводится базисным механизмам, связанных с ускорением свободнорадикальных реакций, дестабилизацией мембранных образований клеток с последующим нарушением функций и структуры органов пищеварения.

На фоне повышения заболеваний органов пищеварения актуальным представляются вопросы дальнейшего поиска, изучения и разработки лекарственных препаратов растительного происхождения, предназначенных для профилактики и лечения указанных заболеваний [118, 145, 184, 211, 242].

## 1.2 Современные подходы к фармакотерапии заболеваний органов пищеварения, включая использование растительных лекарственных препаратов

В настоящее время ассортимент лекарственных препаратов растительного происхождения, используемых в практической медицине, составляет более 40%. Актуальной задачей фармакологии является расширение исследований по изысканию источников для получения современных эффективных и безопасных лекарственных растительных средств, в том числе применяемых в гастроэнтерологической практике. Одним из путей их увеличения является изучение действия уже известных фармакопейных лекарственных растений, часто используемых по ограниченному числу показаний, хотя многие из них могут найти более широкое применение. Кроме того, целесообразно составление рациональных многокомпонентных растительных композиций (сборов, полиэкстрактов из них), содержащих БАВ с разносторонним фармакологическим действием для коррекции функций многих, связанных между собой систем организма [6, 34, 55, 59, 98, 112, 184, 193, 211, 216, 234, 261, 276, 309, 310, 315, 319, 360, 362]. Патология органов пищеварительной системы имеет сочетанный характер, что определяет необходимость разработки комплексных подходов к их лечению, в том числе с применением лекарственных средств растительного происхождения, которые имеют широкий спектр лечебного и профилактического действия, обладают низкой токсичностью, способны быстро устранять симптомы обострения, предупреждать рецидивы и способствовать восстановлению нарушенных функций пищеварения. Возможности профилактики и лечения с использованием лекарственных растительных средств таких заболеваний, как язвенная болезнь желудка, гепатиты и холециститы, до конца не разработаны [188, 196, 197, 205, 206,

235]. В настоящее время перечень официальных многокомпонентных растительных сборов, рекомендуемых в терапии заболеваний пищеварительной системы включает лишь 11 наименований - сборы, предлагаемые для лечения язвенной болезни, гепатита и холецистита, которые не учитывают все особенности патогенеза этих заболеваний [46, 128]. Однако, при рациональном сочетании лекарственных растений между собой и с синтетическими препаратами расширяются их терапевтические возможности, снижается частота побочных явлений медикаментозной терапии. Все это требует более глубокого изучения принципов комбинирования лекарственного растительного сырья в сборах для обеспечения необходимого эффекта [4, 5, 14, 55, 90, 101, 112, 134, 139, 140, 142, 143].

Перспективность развития исследований по разработке новых сборов, рекомендуемых при профилактике и лечении заболеваний пищеварительной системы, подтверждается так же и тем, что в РФ имеются достаточные запасы ресурсов лекарственного растительного сырья, которые позволяют организовать промышленное производство востребованных лекарственных растительных средств [88, 103, 133, 147, 159, 183, 189, 191]. На сегодняшний день рынок лекарственных препаратов с доказанной противоязвенной активностью превышает 500 наименований, тем не менее, проблема эффективной терапии этой патологии далека от своего разрешения [19, 41, 46, 69, 128, 163, 164, 167, 204, 212, 349, 355]. Медикаментозная терапия язвенной болезни является одним из наиболее важных компонентов консервативного комплексного лечения. Тем не менее, при лечении химически чистыми противоязвенными средствами наблюдаются обострения и рецидивы в 30-80% случаев, у 25-45% больных встречаются осложненные формы язвенной болезни желудка (ЯБЖ), а резистентность гастродуodenальных язв к химиотерапевтическому воздействию встречается у 15-25%

больных, побочные реакции при приеме ряда препаратов наблюдаются у одной трети пациентов [19, 41, 196, 204, 205, 206, 348].

Основными принципами современной медикаментозной терапии ЯБ являются: снижение активности ацидопептического фактора, санация слизистой оболочки от *Helicobacter pylori*, восстановление защитного слизисто-бикарбонатного барьера и обеспечение координированной антродуоденальной моторики [48, 126, 196, 204, 349, 355]. Из антисекреторных препаратов в настоящее время используются блокаторы  $H^+-K^+$ - АТФазы и  $H_2$ -гистаминовых рецепторов [46, 128, 204, 212, 355]. Применяются несколько поколений блокаторов  $H^+-K^+$ - АТФазы: омепразол, лансопразол и пантопразол [204, 349, 355]. Препараты этого ряда блокируют секрецию соляной кислоты в желудке, их разовая доза 20 мг подавляет секрецию до 10-12 часов, суточная доза 40 мг обеспечивает подавление секреции в желудке в течение суток. Широко применяются данные препараты в схемах эрадикации НР, повышая эффективность антибактериальной терапии [364]. Блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов считались «золотым стандартом» в лечении язв в 80-90 гг. XX века, но выраженный синдром отмены ограничил их популярность, однако препараты следующих поколений этого ряда избавлены от этих недостатков и используются в схемах эрадикации НР. По данным Хомерики С.Г.  $H_2$ -гистаминоблокаторы подавляют генерацию активных форм кислорода и, следовательно, обладают антиоксидантной активностью [194]. Наряду с эффективностью блокаторов  $H^+-K^+$ - АТФазы и  $H_2$ -гистаминовых рецепторов в лечении в ряде случаев не удается добиться желаемого эффекта, т.к. существуют больные, резистентные к проводимой антисекреторной терапии [127, 196, 204, 355]. К наиболее изученным блокаторам желудочной секреции относятся блокаторы М-холинорецепторов, которые по-прежнему широко используются клиницистами [81, 84, 179, 180, 212, 348]. В качестве блокаторов секреции

используются также: антагонисты рецепторов гастрина (секретин, проглумид, милид); антагонисты кальция (верапамил, нифедипин) [128, 212, 348]. Местнодействующие средства, направленные на подавление агрессивных свойств желудочного содержимого, обладающие цитопротективным действием и повышающие защитные свойства слизи, стимулирующие репаративные процессы и улучшающие трофику слизистой оболочки, также широко применяются в клинической практике: кентер, маалокс, альмагель, викаир и др. [204, 206]. Одним из множества патогенетических средств, применяемых для лечения ЯБ, является препарат де-нол, представляющий основу комбинированной терапии: он связывает НР, ингибирует сцепление с эпителиальными клетками, что приводит к изменению структуры и разрушению микроба; образует защитный слой на изъязвленных участках слизистой оболочки, предохраняет их от действия агрессивных факторов и способствует заживлению язвы; защищает здоровую слизистую оболочку, затрудняет проникновение кислоты, стимулирует синтез простагландинов, что увеличивает секрецию слизи и гидрокарбоната эпителиальными железами, а также ускоряет кровоток в слизистой оболочке, способствует регенерации клеток эпителия. Для достижения максимального эрадикационного эффекта в отношении НР де-нол применяется в сочетании с антибиотиками [49, 81, 348, 364]. Санация слизистой оболочки от НР осуществляется сочетанием блокаторов желудочной секреции с антибактериальными препаратами [204, 209, 256, 364]. Несмотря на интенсивное лечение на протяжении первого года, ЯБ рецидивирует у 60-80% больных [18, 41, 81, 84, 348, 364]. Применение препаратов с антиоксидантными свойствами (дибунонол, α – токоферол, β-каротин), особенно при их местном применении, приводит к быстрому купированию клинических симптомов и заживлению язв с образованием органотипичного рубца [87, 127, 210, 354]. Необходимо отметить, что при

сравнении современных методов лечения установлено, что сочетанное применение антисекреторных, антихеликобактерных и антиоксидантных препаратов является патогенетически обоснованным, имеет преимущество перед монотерапией: уменьшает частоту рецидивирования ЯБ, способствует снижению ПОЛ, повышению активности антиоксидантной системы и эрадикации НР в 59-65% случаев [18, 41, 81, 84, 179, 348, 353].

Вопросы о необходимости активного включения в лечение ЯБ препаратов растительного происхождения возникают давно [58, 59, 98, 184, 240, 292, 346, 348]. При этом, в первую очередь, обращаются к богатейшему опыту народной медицины, в которой лекарственные растения применяются с незапамятных пор [150, 217, 218, 220, 228, 229, 240, 322, 327]. В настоящее время используются растения, свойства которых были открыты раньше: наперстянка, ландыш, горицвет, девясил, бессмертник и др. [74, 102, 147, 184, 215, 236, 265, 274, 290]. Интересен арсенал средств растительного происхождения, применявшимся в тибетской медицине, информация о которых содержится в фармакологических трактатах -«Вайдурья-онбо» и «Дзейцхар мигчжан» [4, 5, 251, 321]. Для лечения желудочных заболеваний в рецептуру сложных прописей включают плоды облепихи крушиновидной, кориандра посевного, травы горечавок и девясила, ястрибинки зонтичной и др. [16, 74, 215, 236, 265, 274, 313, 322]. На основании эмпирического опыта проведен ряд фармакогностических, биологических, фармакологических, токсикологических и клинических исследований растений и полученных из них препаратов противоязвенного действия. Изучена противоязвенная активность галеновых препаратов из корней окопника лекарственного и выделенного из него аланттоина [88, 103, 133, 147, 159, 183, 189, 191, 317]. В экспериментах на животных отмечена

эффективность применения экстрактов из корней женщины, морской капусты, настоя пижмы, экстрактов семян лимонника и девясила высокого [74, 215, 236, 239, 265, 274, 277, 348]. Даны положительная оценка влияния галеновых препаратов из некоторых видов астрагалов и горцев, отвара лабазника вязолистного на течение экспериментальных язв желудка [16]. Показана высокая антиязвенная активность отваров из корневищ аира болотного, листьев березы повислой, травы тысячелистника и сущеницы топяной [45, 66, 127, 184]. Отвар семян льна, как обволакивающее средство, оказывает защитное действие и применяется в комплексной терапии и профилактике язвенной болезни [184]. При изучении противоязвенного действия настойки плюща колхидского, плодов шиповника и его смеси с красной смородиной, жирного масла плодов шиповника и облепихи, рябины [6, 34, 90, 112, 173, 193, 279, 297] установлено их благоприятное воздействие, что выражается в ускорении заживления язвенно-деструктивных поражений слизистой желудка, уменьшении воспалительного процесса, стимуляции эпителиализации слизистой. Фармакологические исследования полисахаридов, выделенных из вегетативных органов подорожника, ромашки, бессмертника, мальвы лесной, морской капусты, свеклы, инжира, показали, что они являются перспективными источниками получения противоязвенных лекарственных средств [147, 229, 268, 292, 294, 323].

Во Всероссийском научно-исследовательском институте лекарственных и ароматических в 70-е годы XX века был создан беллащехол – оригинальное отечественное комплексное лекарственное средство, в состав которого входят танацехол (очищенный сухой экстракт из соцветий пижмы обыкновенной) и сумма алкалоидов красавки. Доклинические исследования показали, что защитное действие

беллащехола на слизистую оболочку желудка обусловлено торможением секреции кислоты и пепсина [34, 90, 239]. Каланхин – сухой экстракт, получаемый из свежих побегов каланхое перистого, разработан учеными ВИЛАР. Основными биологически активными компонентами каланхина, определяющими его фармакологические свойства, являются органические кислоты (яблочная, лимонная) и аминокислоты (аспарагиновая, глутаминовая, треонин, серин, глицин, аланин, валин, лейцин и др.). Фармакологическое изучение каланхина в условиях моделей язв желудка, а также экспериментального воспаления показало, что он обладает репаративными и противовоспалительными свойствами [8, 34, 90]. Ротокан – отечественный препарат растительного происхождения, разработанный в ВИЛАР, представляет собой смесь жидких экстрактов ромашки аптечной, календулы лекарственной и тысячелистника обыкновенного [34, 90, 193]. До настоящего времени применяется плантаглюцид - сумма полисахаридов подорожника большого, который оказывает спазмолитическое и противовоспалительное действие, вызывает увеличение слизистых резервов желудка и показан больным с нормальной и пониженной кислотностью в период обострения, а также для профилактики обострения [127, 229]. По тибетским прописям в ИОЭБ СО РАН создан тетрафит – антиязвенный комбинированный препарат, содержащий комплекс БАС, полученных из растительного сбора, включающего 4 вида растительного сырья [127].

В государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) включены ЛПРП калефлон и алантон. Калефлон - сумма полифенольных соединений, главным образом производных флавоноидов и фенолкарбоновых кислот, выделенных из цветков календулы, в опытах на животных его введение тормозит развитие экссудативного процесса при различных видах воспаления, снижает пептическую активность

желудочного сока и его кислотность, повышает резистентность слизистой оболочки за счет способности к увеличению синтеза кислых мукополисахаридов. При применении калефлона в клинике отмечалось быстрое исчезновение болевого синдрома и диспептических жалоб больных [46, 128]. Алантон - сумма сесквитерпеновых лактонов девясила высокого усиливает кровообращение в слизистой оболочке желудка, стимулирует процессы репарации, в два раза снижает пептическую активность желудочного сока. Рекомендован для включения в комплексную терапию длительно нерубцующих язв желудка [6, 12, 90, 193, 215].

ЛПРП могут широко использоваться при профилактике и лечении язвенной болезни, не ассоциированной с НР-инфекцией. Также, растительные препараты частично «снимают» проблему резистентности гастродуodenальных язв к химиотерапевтическому воздействию. Несмотря на постепенно расширяющийся ассортимент противоязвенных средств очевидна необходимость создания растительных препаратов с более широким спектром действия, направленных на регенерацию язвенного дефекта, не обладающих побочным действием, экономически доступных для населения [6, 12, 28, 90, 101, 103, 113, 118, 145, 147, 173, 184, 193, 242, 246, 247, 313, 320, 353]. Приведенный для иллюстрации неполный список применяющихся в настоящее время противоязвенных средств подтверждает не только многообразие этиопатогенетических факторов в развитии язвенного процесса, но и перспективность разработки новых эффективных отечественных лекарственных препаратов, обладающих гастропротекторной активностью.

В настоящее время гепатиты являются одними из самых распространенных и опасных своими последствиями заболеваний печени. Вопросы профилактики возможных осложнений гепатита, предупреждение развития хронического процесса являются весьма

актуальными [42, 77, 80, 169, 289]. Медикаментозная терапия должна быть направлена на улучшение процессов обмена, повышение резистентности гепатоцитов (базисная терапия). К препаратам базисной терапии относятся: эссенциале, эссенциале-форте, легалон, лив-52, липоевая кислота, витамины (пиридоксин, тиамин, никотиновая и пантотеновая кислоты, рибофлавин, аскорбиновая кислота, рутин, витамин В<sub>12</sub>, Е и другие). Рекомендуется по 2-3 л жидкости в сутки в виде соков, щелочных минеральных вод [29, 31, 57, 67, 80, 181, 190, 260, 289]. В лечении хронических гепатитов, не требующих гормональной терапии, возможно самостоятельное эффективное лечение лекарственными растениями, которое необходимо начинать как можно раньше и проводить до полного восстановления функции печени. [6, 34, 57, 112, 193, 228, 230, 233, 238, 247, 250, 252, 260, 289, 293, 294, 357, 365, 366]. Наиболее часто применяются растения, обладающие гепатопротекторным, противовоспалительным, холеретическим, холекинетическим, антимикробным, мембраностабилизирующими, иммунотропным, антиоксидантным действиями [6, 34, 88, 90, 103, 112, 133, 147, 159, 183, 189, 191, 193, 228, 271, 275, 294, 308, 309, 315, 317, 319, 324, 329, 342, 356, 357, 366, 367]. Лекарственные растительные средства гепатопротективного действия предупреждают дистрофические процессы в печени: цветки бессмертника и препарат на их основе фламин, препараты на основе плодов расторопши пятнистой: силимар, легалон, силимарин, карсил, силибор, гепатофальк планта, а также ливомин, билигнин, тыквеол и др. [6, 34, 90, 95, 96, 112, 173, 193, 224, 230, 233, 247, 238, 320, 342, 358]. В патогенезе некоторых форм гепатитов существенную роль играет аутоиммунный компонент. В таких случаях оправдано применение растительных средств с антиаллергическим действием: травы череды, фиалки, корней солодки, листьев березы [54, 59, 98, 184, 249, 269, 283, 330]. При заболеваниях гепатобилиарной

системы необходимо обеспечить организм достаточным количеством органических веществ, минералов и витаминов, источником которых могут быть лекарственные растения, овощи, фрукты. БАВ лекарственных растений предупреждают развитие гиповитаминоза, способствуют оздоровлению организма, облегчают течение многих болезней, способствуют реабилитации после перенесенных заболеваний, блокируют образование в организме вредных продуктов обмена и защищают его от поступающих токсических веществ [88, 103, 133, 147, 159, 183, 189, 191, 252, 253, 257, 276, 281, 288, 328 - 330, 342, 350].

В настоящее время на фармацевтическом рынке РФ представлен широкий ассортимент препаратов для лечения заболеваний печени [46, 128]. Гепатопротекторы – это группа лекарственных препаратов, которая препятствует разрушению клеточных мембран и стимулирует регенерацию гепатоцитов [20, 57, 82, 128, 141]. В зависимости от происхождения, выделяют следующие группы гепатопротекторов (Рисунок 1.1):

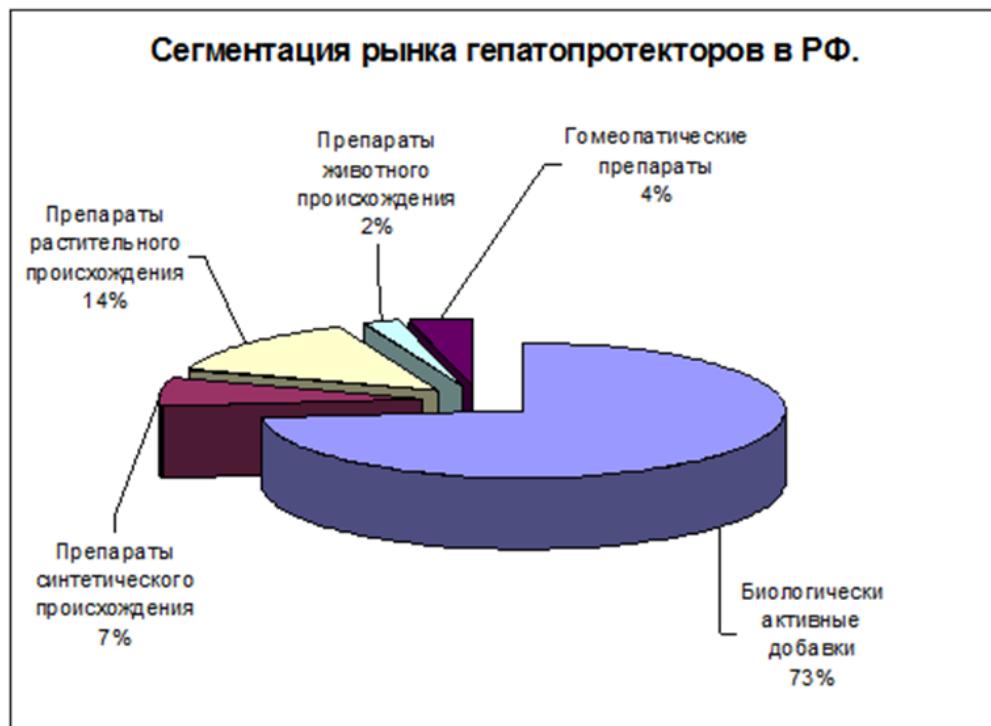


Рисунок 1.1 - Сегментация рынка гепатопротекторов в РФ

1. Синтетические препараты.
2. Препараты растительного происхождения.
3. Препараты животного происхождения.
4. Гомеопатические препараты.
5. Биологически активные добавки (БАД) к пище.

Синтетические препараты играют важнейшую роль в биосинтезе фосфолипидов. Применение этой группы средств усиливает элиминацию свободных радикалов и других токсичных метаболитов из клеток, стимулирует процессы их регенерации. В частности, урсодиоксихолевая кислота – гидрофильная нетоксичная третичная желчная кислота, образующаяся под действием бактериальных ферментов из 7-кетолитохолевой кислоты, поступает в печень из тонкого кишечника, уменьшает энтерогепатическую циркуляцию гидрофобных желчных кислот, и на этом фоне предупреждается их токсический эффект на мембранны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. Она оказывает

антиоксидантный, гепатопротекторный, антихолестатический, иммуномодулирующий, гипохолестеринемический, антиапоптический эффекты, снижает насыщенность желчи холестерином, повышает растворимость холестерина в желчи посредством образования с ним жидких кристаллов, снижает литогенный индекс желчи, увеличивает содержание в ней желчных кислот [80, 128, 280, 282, 285, 331]. Большинство препаратов растительного происхождения и БАД, существующие на фармацевтическом рынке, содержат экстракт расторопши пятнистой (*Silybi mariani fructuum*), основным компонентом которого является силимарин. Сумма флаволигнанов стабилизирует мембранные клеток печени, блокирует фосфодиэстеразу, что способствует снижению концентрации внутриклеточного кальция в гепатоцитах. Антиоксидантные и метаболические свойства силибинина имеют значение для стабилизации мембран. Его метаболическое действие заключается в стимуляции синтеза протеинов и ускорении регенерации поврежденных гепатоцитов [20, 64, 135, 224, 324]. Также популярны препараты на основе экстракта артишока посевного (хофитол и др.), содержащие фенольные соединения в сочетании с фенолокислотами: кофейной, хлорогеновой. Фармакологическое действие препаратов артишока обусловлены комплексом БАВ, входящих в состав листьев. Они способствуют очищению от токсинов, солей тяжелых металлов и алкалоидов. Экстракт артишока содержит каротин, витамины группы В, аскорбиновую кислоту, инулин. Оказывает положительное действие на функциональную активность гепатоцитов, стимулирует выработку ферментов, повышает детоксикационную функцию печен, влияет на липидный обмен [53, 59, 98, 184, 328, 342, 356]. Препараты эссенциальных фосфолипидов сои, восстанавливающие структуру и функции мембран гепатоцитов и обеспечивающие торможение процессов их деструкции, в этой связи их применение при заболеваниях

гепатобилиарной системы является патогенетически обоснованным. Гепатопротективное действие их достигается непосредственным встраиванием молекул фосфолипида в фосфолипидный бислой мембран поврежденных клеток печени и приводит к восстановлению барьерной функции бислоя. Физиологические функции эссенциальных фосфолипидов заключаются в поддержании нормальной текучести и репарации мембран, антиоксидантном действии, защите митохондриальных и микросомальных ферментов от повреждения, замедлении синтеза коллагена и повышении активности коллагеназы, что проявляется антифибротическим эффектом [57, 184, 314, 329, 342, 350, 356].

Препараты животного происхождения получены на основе гидролизата печени крупного рогатого скота. Репаративное их действие связано с наличием в составе гидролизата аминокислот, низкомолекулярных метаболитов и фрагментов ростовых факторов печени [46, 172]. Препараты оказывают детоксикационное действие на клетки печени и восстанавливают функциональную активность гепатоцитов.

Гомеопатические препараты, изготовленные на основе сырья растительного, животного и минерального происхождения путем разведения и потенцирования, и поэтому обладают комплексным действием на гепатоциты [158].

Согласно Федеральному реестру лекарственных средств на сегодняшний день существует около 340 наименований гепатопротекторов [46]. На основе сегментации рынка гепатопротекторов (Рисунок 1.1) можно увидеть, что наибольшую часть рынка занимают БАД (порядка 73% от общего количества торговых наименований), на втором месте лекарственные средства, полученные на основе ЛРС (порядка 14%). Остальные 13% приходятся на долю препаратов

животного (2%), синтетического (7%) происхождения и гомеопатические препараты (4%) [193]. Анализ рынка препаратов растительного происхождения показывает (Рисунок 1.2), что БАД составляют 83%, в основном отечественного производства и 17% лекарственных средств, среди которых преобладают препараты зарубежного производства.



Рисунок 1.2 - Рынок препаратов растительного происхождения

На основании изучения номенклатуры гепатопротекторных средств, зарегистрированных в Российской Федерации, установлено, что доля препаратов зарубежного производства преобладает (63%) и формирует ассортимент фармацевтического рынка [46, 128]. Несмотря на то, что на долю ЛПРП гепатопротекторного действия приходится 17% из всей номенклатуры ЛС целесообразным и перспективным является разработка новых эффективных ЛСРП для применения в комплексной терапии и профилактике заболеваний печени. При патологических

изменениях в органах гепатобилиарной системы целесообразно использовать растительные средства желчегонного действия (настой кукурузных рыльцев, отвар плодов шиповника и др.), исходя из опыта народной медицины [1, 5, 14, 77, 88, 94, 97, 98, 133, 159, 183, 189, 191, 231, 235, 249, 263, 279, 297, 305, 308, 313, 320]. Максимальное использование БАВ лекарственных растений в сборах и средствах согласно данным народной и традиционной медицины, научным исследованиям последних лет обеспечивает надежное фармакотерапевтическое действие, способствуют нормализации и стимуляции процессов обмена веществ в организме [6, 58, 90, 98, 112, 173, 184, 193, 321, 322, 327, 359]. В этой связи актуальным представляется изучение и применение лекарственных растительных препаратов, содержащих природные антиоксиданты, в профилактике и комплексном лечении холецистита [34, 54, 55, 59, 184, 193, 202, 213, 249, 264, 266, 291, 317, 341, 361].

Из арсенала лекарственных средств, применяемых для профилактики и лечения болезней органов билиарной системы, около 60 % составляют препараты растительного происхождения, и наблюдается тенденция к их увеличению [4, 14, 20, 54, 133, 141, 277, 279, 346]. Максимальное использование всех групп БАВ лекарственных растений, благодаря их влиянию на основные патогенетические механизмы развития заболевания, обеспечивает выраженное фармакотерапевтическое действие, нормализует и стимулирует обменные процессы, повышает адаптивные возможности организма [21, 58, 64, 66, 83, 88, 103, 146, 183, 204, 211, 216, 222, 234, 246, 261, 276, 309, 310, 319, 339, 346, 352, 360, 362]. Наибольший интерес представляют комплексные блоки в многокомпонентных лекарствах традиционной медицины, сочетание растений в рецептурах комплексных средств традиционной медицины, направленное на коррекцию функций органов,

восстановление функциональной системы пищеварения в целом. Фитотерапия при заболеваниях желчного пузыря и желчных путей направлена на стимуляцию желчеотделения, нормализацию тонуса желчного пузыря, улучшение антитоксической, синтетической функции печени. Приоритет имеют лекарственные растения и препараты из них с противомикробным действием, повышающим продукцию желчи и ее отток в желчных протоках, опорожнение желчного пузыря – холесекретики и холецистокинетики [1, 53, 71, 75, 115, 160, 222, 242, 277, 279, 297, 346]. При холецистите рекомендуются: цветки бессмертника, плоды или кору барбариса, цветки пижмы, плоды шиповника, плоды рябины, корни цикория, ревеня [21, 62, 88, 140, 239, 277, 279, 297]. Исследователи [54, 55, 115, 160] указывают на целесообразность воздействия на многие звенья патогенеза холецистита с использованием лекарственных сборов. Эффективны следующие виды лекарственного растительного сырья и препараты на их основе: корневище аира болотного, аллохол, берберина бисульфат, цветки бессмертника песчаного (сухой экстракт, фламин), желудочные капли, гепатофальк планта, конвафлавин, кукурузные рыльца и столбики (настой и жидкий экстракт), листья мяты перечной, корни одуванчика, желчегонные сборы № 1 - № 3, танацехол, флакумин, холагол, холафлукс, холосас и др. [58, 64, 66, 74, 218, 262, 277, 279, 290, 297, 307, 335, 339].

С позиций общей патологии поиск основных закономерностей в механизме развития повреждений органов и систем, установление универсальных (типовых) реакций при действии различных по природе возмущающих агентов и других факторов являются важнейшими задачами медицины [200]. В своё время А.Д. Сперанский [182] в книге «Элементы построения теории медицины» писал, что «... не требуется доказательств для признания, что на пути движения от частного к частному медик не скоро достигнет цели. До тех пор, пока природа

всех без исключения патологических процессов не будет объединена каким-либо общим признаком, пока к методу разделения болезней по различию мы не добавим метода объединения их по сходству, у нас не будет теории медицины, т.е. не будет надежды покончить со стихийной формой ее движения». Правомерным представляется на этапе изучения особенностей патогенеза болезней органов гепатобилиарной системы и желудка разграничивать специфические реакции и неспецифические (общие, универсальные, типовые) механизмы, которые определяют, по сути, развитие и исход патологического процесса. Перечень повреждающих желудок и гепатобилиарную систему агентов чрезвычайно велик; количество химических веществ в настоящее время превышает 6 млн. В будущем, очевидно, список наименований новых химических веществ будет пополняться еще более быстрыми темпами. В этой связи, вряд ли бы было правильным предполагать, что в процессе эволюции в организме сохранились «на всякий случай» особые, специальные (специфические) механизмы повреждения на каждый из многочисленных токсических продуктов. Скорее всего, что разные по природе повреждающие агенты могут вызывать одни и те же по характеру молекулярно-биологические изменения, которые на клеточном и субклеточном уровне являются универсальными, неспецифическими [43, 63, 124, 198, 223]. Вместе с тем, любая реакция органа или системы является специфической и обусловлена природой повреждающего агента. Это положение может служить подтверждением действия диалектического закона единства и борьбы противоположностей в данном случае, и связано с тем, что специфические процессы определяются сочетанием неспецифических механизмов, включением в них простейших универсальных элементов. На этом основании можно допустить, что патологический процесс в желудке, печени и желчевыводящих путях является специфическим, а в основе его развития

лежат неспецифические (универсальные) механизмы, характеризующие общие закономерности патологического процесса в системе пищеварения. Как известно, повреждающее действие многих токсических веществ и других факторов связано с влиянием и нарушением важнейших взаимосвязанных молекулярно-биологических процессов, происходящих на биологических мембранах или вблизи их. В частности, большинство жирорастворимых соединений и гепатотропных ядов реализует свое действие посредством разрушения мембранных структур [26, 27, 72, 123, 151, 223], составляющих основу жизнедеятельности клеток. Со структурно-функциональным состоянием биологических мембран тесно связаны процессы биологического окисления. Основными элементами мембранных структур являются липиды. Большинство «структурных» липидов митохондрий и эндоплазматического ретикулума представлены ненасыщенными жирными соединениями (68%), а 40% из них включают в свой состав высоконепредельные жирные кислоты [41, 73, 132, 232]. Такое обилие высокореакционноспособных молекул при определенных условиях, вероятно, может способствовать развитию нарушений, в первую очередь, в липидном биослое мембран с последующим распадом клеток. Тем более, что рядом авторов [63, 124, 223, 232] установлено патогенетическое значение ускорения свободнорадикального окисления биомакромолекул при повреждении различных тканей.

В связи с этим можно предполагать, что интенсификация свободнорадикального окисления липидов в биологических мембранах может быть одним из общих и важных механизмов при повреждениях органов гепатобилиарной системы и желудка. Принятие изложенной рабочей гипотезы было мотивировано также имеющимися наблюдениями об ускорении образования перекисей в митохондриях клеток при частичном анаэробиозе; накоплении продуктов перекисного окисления липидов в посмертно измененных тканях печени; первичных

конформационных изменениях в клеточных мембранах, которые могут привести к «оголению» липидных компонентов биомембран, впоследствии легко атакуемых молекулярным кислородом и другими высокореакционноспособными метаболитами радикальных процессов [63, 124, 198, 232].

В ГРЛС, наряду с монопрепатами, зарегистрированы многокомпонентные лекарственные средства растительного происхождения, в том числе и в виде сборов. Как известно, действие многокомпонентных лекарственных средств выгодно отличается, взаимным усилением фармакологических свойств каждого составляющего компонента, соответствием поливалентности патогенеза заболевания, воздействием на организм пациента в целом [55, 139, 140, 142, 143, 152, 242, 333, 334].

Применению комбинированных лекарственных препаратов уделяется внимание и в Европейских странах. Ещё в XIII в. Иоганн фонд Аманд опубликовал работу под названием “*De virtutibus et operationibus medicinarum simplicium et compositarum*”, в которой писал, что в смеси многокомпонентного лекарства входят вещества, усиливающие действие друг друга, устраняющие побочные эффекты, изменяющие качество действия препарата. Систематические исследования по действию, оценке эффективности комбинированных лекарств были предприняты академиком Н.П. Кравковым и его школой, которые свидетельствовали о потенцировании фармакотерапевтического эффекта лекарственных веществ, входящих в комбинацию, а также проявлении в ряде случаев токсичности у используемого комплекса. В условиях хронических экспериментов с использованием пороговых доз лекарственных веществ в комбинации часто наблюдали суммирование эффектов [55, 139, 143].

Большую работу по изучению действия растительных препаратов проводили академик Н.В. Вершинин совместно с М.Н. Варлаковым,

оценивая эффективность многокомпонентных препаратов тибетской медицины в условиях эксперимента и клиники [145]. В последующем, профессор А.Н. Кудрин (1956) на основе исследований сложных препаратов предложил теорию составления комбинированных лекарственных препаратов. Суть её заключается во включении в комплекс трёх основных групп лекарственных веществ, направленных на устранение (ослабление) причины заболевания, уменьшение патогенетических изменений в организме больного и усиление (мобилизацию) компенсаторно-приспособительных механизмов больного [цит. по 118, 145]. В соответствии с этим им были разработаны и предложены комбинированные лекарственные препараты (аналептическая смесь и др.), а также технологии лечения больных с использованием нескольких монопрепаратов по соответствующей схеме. В конце XX в. французский профессор Р. Belaiche (1979) на основе исследований сочетанного применения растительных средств писал "... не логичны те, кто хочет показать, что действие одной чистой молекулы является достаточным для регулирования множества возмущенных в организме больного реакций; патологическое состояние не может быть сокращено или ликвидировано только химическим агентом, поскольку оно не является "мономорфным", а также "... лечить единственным компонентом, отбросив всё растение или пренебрегать сложными растительными препаратами, является серьезной ошибкой" [222]. Исходя из этих принципов, Р. Belaiche и его сотрудники используют многокомпонентные лекарственные препараты при лечении больных в своем институте фитотерапии. В 1986 г. Николаевым С.М. совместно с сотрудниками, на основе изучения многокомпонентных препаратов тибетской, монгольской и бурятской медицины, был предложен рациональный подход к разработке комбинированных лекарств. Так, было показано, что рецептура многокомпонентного лекарства

составляется строго по правилам. При этом, в состав лекарства включаются компоненты, регулирующие характер болезни ("горячего", "холодного"), восстанавливающие баланс регулирующих систем ("ветер", "желчь", "слизь") и ингредиентов, направленных непосредственно на поврежденный орган или ткань (очаг повреждения). Отмеченная закономерность, как было установлено, прослеживается во многих рецептурах многокомпонентных препаратов, представленных в рецептурниках [17, 76, 140, 145]. Выраженная эффективность таких препаратов, представляющих собой системную композицию, обеспечивается, прежде всего, восстановлением баланса между регулирующими системами, а также непосредственной коррекцией функции поврежденного органа. В указанных традициях врачевания болезней считается, что заболевания развиваются при нарушении баланса между регулирующими системами ("ветер", "желчь", "слизь"), а лечение должно быть направлено на восстановление их баланса [76, 145].

Надежность в действии комплексных препаратов повышается за счет реализации принципа дублирования односторонних видов фармакологической активности ингредиентов, включенных в комплекс, но с разными механизмами действия. Гриневич М.А. и Брехман И.И. (1970) объясняют выраженную эффективность многокомпонентных препаратов восточной медицины тем, что в них обогащается информационное содержание благодаря наличию в них широкого спектра биологически активных веществ [50]. В составе многокомпонентных препаратов китайской, тибетской, монгольской и бурятской медицины доля ингредиентов общего действия (повышающих неспецифическую резистентность организма, обладающих антитоксическим, противовоспалительным действием и др.) составляет около 50%, симптоматического направления - около 25%, а компонентов, оказывающих действие непосредственно на очаг повреждения, около

25%. По сути, такие комплексные препараты представляют собой не просто лекарства, оказывающие влияние в одном направлении, а фармакотерапевтическую регулирующую систему [145].

Учитывая многовековой опыт традиционных медицинских систем [50, 76, 149, 152, 201, 219, 220, 246, 251, 272] разрабатываются многокомпонентные лекарственные препараты отечественными исследователями: Кудрин А.Н., Киселева Т.Л., Николаев С.М., Даргаева Т.Д., Сокольская Т.А., Колхир В.К., Монододоев А.Г., Маркарян А.А. и др. В частности особое внимание уделяется созданию многокомпонентных (комплексных, комбинированных) лекарственных средств, имеющих несколько точек приложения в действии, оказывающих влияние на регуляторные механизмы по биологической «лестнице» на соответствующих уровнях. Комплексные лекарства отличаются рядом преимуществ: удобство в применении; потенцирование эффектов; ограничение риска побочных реакций; снижение стоимости препарата; системное действие комплекса как фармакотерапевтической системы [28, 50, 55, 76, 143, 145, 152, 219, 222, 247, 251, 333, 334]. ЛСРП, в том числе многокомпонентные, обеспечивают уравновешивание и нормализацию регулирующих механизмов, активируя и мобилизуя адаптивные, компенсаторно-приспособительные возможности организма [88, 139, 143, 145, 247].

С учетом приведенных данных и на основании информационно-аналитического анализа зарубежных и отечественных публикаций можно сделать вывод, что ассортимент ЛПРП, назначаемых при заболеваниях органов пищеварения ограничен. Исходя из этого исследования по созданию и разработке новых многокомпонентных средств растительного происхождения, обладающих высокой терапевтической эффективностью и низкой токсичностью для профилактики и лечения распространенных

заболеваний пищеварительной системы представляют актуальную задачу фармакологии и фармации.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 2.1. Краткая характеристика объектов исследования

На основе разработанной и адаптированной модели созданы многокомпонентные средства: «Октафит», «Пентафит», «Гексафит» (условные названия).

«Октафит» представляет собой 8-компонентный экстракт сухой, полученный из листьев подорожника большого (*Plantago major L.*) - 187,5 г, травы сушеницы топяной (*Gnaphalium uliginosum L.*) - 187,5 г, корневищ и корней девясила высокого (*Inula helenium L.*) - 187,5 г, цветков ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla L.*) - 125 г, корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra L.*) - 125 г, травы горца птичьего (*Polygonum aviculare L.*) - 62,5 г, листьев крапивы двудомной (*Urtica dioica L.*) - 62,5 г, плодов рябины обыкновенной (*Sorbus aucuparia L.*) - 62,5 г. Экстракт получен путем экстрагирования отдельных компонентов 70% спиртом этиловым с последующим объединением полученных извлечений. В полученном экстракте содержатся каротиноиды, флавоноиды, дубильные вещества, полисахариды, тритерпеновые сaponины, стероиды, белки, сесквитерпеновые лактоны, органические кислоты, витамины, макро- и микроэлементы, эфирные масла и другие природные соединения. Стандартизация его осуществлена по сумме флавоноидов в пересчете на рутин; содержание суммы флавоноидов регламентируется не менее 1,6. По результатам исследований получен патент РФ за № 2711048 от 10.01.2019 года.

«Пентафит» – 5-компонентный экстракт сухой, полученный из корней и корневищ девясила высокого (*Inula helenium L.*) – 250 г, травы золотысячника обыкновенного (*Centaurium erythraea Rafn.*) – 150 г, цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare L.*) – 100 г, плодов

шиповника (*Rosa sp.*) – 275 г, плодов боярышника (*Crataegus sp.*) – 225 г. «Пентафит» получен при совместном экстрагировании компонентов 50% спиртом этиловым. В полученном экстракте содержатся флавоноиды, каротиноиды, полисахариды, органические кислоты, витамины, макро- и микроэлементы, эфирные масла и другие природные соединения. Стандартизация «Пентафита» осуществлена по сумме флавоноидов в пересчет на лютеолин-стандарт и регламентируется её содержание не менее 1%. Способ получения средства, обладающего антигепатотоксической активностью, защищен патентом РФ за № 2689379 от 05.03.2019 года.

«Гексафит» представляет собой шестикомпонентный экстракт сухой, полученный из цветков бессмертника песчаного (*Helichrysum arenarium L.*) – 300 г, цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare L.*) – 100 г, плодов шиповника (*Rosa sp.*) – 100 г, листьев крапивы двудомной (*Urtica dioica L.*) – 100 г, листьев мяты перечной (*Mentha piperita L.*) – 50 г, корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra L.*) – 50 г. Экстракт получен при совместном экстрагировании компонентов горячей водой 75-85° С. В нем содержатся флавоноиды, каротиноиды, полисахариды, органические кислоты, витамины, макро- и микроэлементы, эфирные масла и другие природные соединения. Стандартизация экстракта проводилась по сумме флавоноидов в пересчете на лютеолин-стандарт и изосалипурпозид – стандарт. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-стандарт не менее 4%, а в пересчете на изосалипурпозид – стандарт не менее 15%. По результатам проведенного исследования получен патент РФ за № 2700681 от 13.06.2019 года.

## 2.2. Характеристика и обоснование методов определения фармакологических свойств и их фармакотерапевтической эффективности на моделях заболеваний

В соответствии с задачами исследований были использованы основные модели повреждений желудка и органов гепатобилиарной системы. Для оценки функционального состояния желудка, печени и желчного пузыря, и характеристики их структурной организации были использованы наиболее информативные методики, позволяющие в совокупности оценить фармакотерапевтическую эффективность и особенности действия полученных экстрактов. Работа выполнена в соответствии с Федеральным законом «О лекарственных средствах», «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств». Эксперименты выполнены на 310 белых беспородных мышах-самцах с исходной массой 18-22 г, 1780 нелинейных белых крысах-самцах с исходной массой 180-200 г и на 120 морских свинках обоего пола с исходной массой 400-500 г. Животных получали из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России и содержали в условиях сертифицированного вивария ФГБНУ ВИЛАР на стандартном кормовом рационе со свободным доступом к корму (полноценный комбикорм ПК-120 для содержания лабораторных животных, ГОСТ Р 50258-92, производитель ООО «Лабораторкорм») и воде. Фармакологические исследования проводили согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1986), Приказу МЗ РФ за № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Дизайн

исследований одобрен биоэтической комиссией ФГБНУ ВИЛАР (протокол № 7 от 1 октября 2013 года).

Острую токсичность полученных экстрактов определяли по методу Кербера [175] на белых беспородных мышах-самцах с исходной массой 20-22 г при введении *per os* с помощью внутрижелудочного зонда в виде водных растворов.

Гастропротективную эффективность «Октафита» в экспериментально-терапевтических и препаратов сравнения бефунгина «Татхимфармпрепараты ОАО» (Россия) 0,3 мл/кг и ранитидина «Panacea Biotec Ltd.» (Индия) 50 мг/кг в виде водных растворов определяли на моделях нейрогенной, острой аспириновой и хронической бутадионовой язв у крыс [13, 168]. При нейрогенной язве «Октафит» в виде водного раствора вводили *per os* в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7 дней предварительно и за один час до стрессорного воздействия. Референтные препараты вводили по аналогичной схеме. Оценку фармакотерапевтической эффективности «Октафита» проводили по окончании экспериментов. Животных подвергали эвтаназии в СО<sub>2</sub> камере. Затем вскрывали желудки, слизистую оболочку промывали физиологическим раствором (с *t* - 37°C) и определяли с использованием бинокулярного микроскопа МБС-10 (Россия) (увеличение 1, миллиметровая шкала) количество и характер язвенных поражений на слизистой желудка. Индекс Паулса (ИП) вычисляли по формуле:

$$ИП = \frac{A \times B}{100}$$

где А – среднее количество язвенных поражений на одно животное, В – количество животных с язвами в одной группе.

Противоязвенное действие (ПД) вычисляли по формуле:

$$\text{ПД} = \text{ИПк} / \text{Ипо}$$

где ИПк – Индекс Паулса в контрольной группе животных,  
Ипо – Индекс Паулса в опытной группе животных.

При ПД = 2 и более считали, что изучаемые средства препараторы оказывают гастропротективное влияние [168]. Нейрогенные язвы вызывали подвешиванием крыс на 24 часа за шейную кожную складку, после этого оценивали влияние изучаемых средств с вычислением индекса ПД [9, 13, 168]. За 1 сутки до иммобилизации животных лишали корма, воды и подстилки. На 8-е сутки эксперимента животных подвергали иммобилизационному стрессу и определяли выраженность «триады Селье»: гипертрофию надпочечников, инволюцию тимуса и появление язвенных повреждений в слизистой оболочке желудка [10, 168]. Для оценки состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли в сыворотке крови содержание малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови [93], а для оценки влияния полученного средства на состояние антиоксидантной системы - активность каталазы в сыворотке крови [187]. В патогенезе язвенной болезни главная роль отводится нарушению баланса между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки желудка на фоне изменения нейроэндокринной и иммунной регуляции в гастродуodenальной зоне [127]. В механизме генеза нейрогенной язвы ведущее место занимает нейрогуморальный фактор, поэтому данная модель является наиболее адекватной среди быстровоспроизводимых «острых» экспериментальных язв для тестирования противоязвенных антистрессовых, антиэксудативных средств [9, 13]. Острую аспириновую язву крыс создавали введением животным per os ацетилсалциловой

кислоты ("Байер", Германия) в дозе 150 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней [10, 168]. «Октафит» в виде водного раствора вводили *per os* в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней от начала эксперимента. Референтные препараты вводили по аналогичной схеме. Определение гастропротективной активности указанных средств проводили спустя 18 часов после последнего их введения. Аспирин (ацетилсалициловая кислота) является одним из самых сильных ульцерогенов по сравнению с другими нестероидными противовоспалительными средствами [11, 13]. Известно, что аспирин, обладая выраженной противовоспалительной активностью, может в то же время вызывать изъязвления и кровотечения в желудочно-кишечном тракте, именно после приема аспирина происходит образование язвы желудка. Ацетилсалициловая кислота вызывает разрушение слизистого барьера, обусловленного блокадой простагландин-синтетазного комплекса вследствие ингибиции циклооксигеназы, а также ишемии слизистой оболочки с расстройством микроциркуляции и развитием микротромбозов в субэпителиальном слое. В этой связи острая аспириновая язва является адекватной моделью лекарственного поражения желудка, т.к. вызывает развитие деструкций и язвенных поражений за счет снижения защитно-барьерных свойств слизистой оболочки желудка [10, 11]. Гастропротективную эффективность «Октафита» изучали также в условиях хронической бутадионовой язвы [12, 13, 168]. Бутадион (сионим - фенилбутазон) - неизбирательно ингибирует активность циклооксигеназ (ЦОГ – 1 и ЦОГ – 2) и снижает синтез ПГ, снижает содержание мочевой кислоты в крови. В основе ульцерогенного действия бутадиона лежит повреждение железистых клеток желудка, что проявляется снижениями продукции слизи и содержания РНК и ДНК в тканях секреторной части желудка. Эти изменения ведут к нарушению защиты слизистой оболочки желудка от переваривания ее желудочным соком. Также в действии этого

вещества принимает участие активация перекисного окисления липидов с последующей деструкцией клеток. Язвенное поражение слизистой желудка воспроизводили внутрибрюшинным введением бутадиона («Мир-Фарм ЗАО», Россия) в дозе 100 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней. С четвертого дня опытным животным вводили в желудок экстракт и препараты сравнения в указанных дозах соответственно 1 раз в сутки в течение 10 дней. Патоморфологические исследования желудка крыс проводили на 7, 14 и 21 сутки с использованием гистологических методик [12, 168].

Гепатопротективную эффективность экстракта «Пентафит» в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг и препарата сравнения карсила «АО Софарма» (Болгария) в изоэффективной дозе 50 мг/кг изучали в условиях хронического тетрахлорметанового гепатита и острого D-галактозаминового гепатита. Для оценки антитоксической функции печени регистрировали продолжительность гексеналового сна по длительности нахождения крыс в боковом положении при внутрибрюшинном введении гексенала («МедПро Инк Лтд», Латвия) в дозе 60 мг/кг массы по рекомендации Гацура В.В. [175]. Повреждение печени вызывали введением *per os* крысам 50 % масляного раствора тетрахлорметана ( $CCl_4$ ) «Реахим» (Россия) в объеме 0,4 мл/100 г массы крысы один раз в сутки в течение четырех дней [25]. «Пентафит» вводили животным *per os* 1 раз в сутки в дозе 300 мг/кг в течение 10 дней при  $CCl_4$  гепатите, начиная со второго дня начала эксперимента. Основанием для выбора четыреххлористого углерода в качестве агента для моделирования токсических поражений печени служили данные о широком и успешном применении его при поиске и изучении фармакодинамики новых гепатозащитных и желчегонных препаратов [90, 144]. Интоксикация животных тетрахлоридом углерода считается своего рода эталоном поражения печени с характерными проявлениями дисфункции органа и

патоморфологическими изменениями в гепатобилиарной системе. Некрозогенное действие этого яда обусловлено, прежде всего, поражением эндоплазматического ретикулума, лизосом и других мембранных структур клеток вследствие активации перекисного окисления липидов, индуцированных образованием свободнорадикальных метаболитов тетрахлорметана [25, 32]. В другой серии острое поражение печени вызывали у крыс путем однократного внутрибрюшинного введения D-галактозамина гидрохлорида, фирмы «Sigma» (США) в дозе 1,0 г/кг массы животного [32], а «Пентафит» вводили внутрижелудочно (1 раз в сутки в течение 10 дней) в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг. D-галактозаминовый гепатит является достаточно адекватной моделью заболеваний печени у человека, который может быть принят в качестве прототипа вирусного поражения печени [32]. В токсическом действии этого вещества на гепатобилиарную систему также имеет место участие процессов активации перекисного окисления липидов и деструкция клеток с развитием дистрофических изменений в печени [144, 145]. Этим объясняется ценность указанной модели повреждения печени у животных при поиске гепатозащитных препаратов. Функциональное состояние печени у животных оценивали через 7, 14, 21 и 28 суток от начала эксперимента по наиболее информативным признакам: активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), содержанию холестерина, β - липопротеидов, общего билирубина и его фракций, концентрации белка в сыворотке крови с использованием биохимических наборов фирмы «Диакон» (Россия) и анализатора для клинической химии «Clima MC-15» (Италия). Определение тимоловой пробы проводили по цветной реакции с диацетилмонооксимом, коэффициент ретенции бромсульфалеина определяли по рекомендации Тугариновой В.Н. [60]. О функциональной состоятельности монооксигеназной системы печени

судили по концентрации цитохрома Р<sub>450</sub> в микросомальной фракции печени. Микросомы из печени животных выделяли по рекомендации Карузиной И.И., Арчакова А.И. [86]. Содержание этого фермента измеряли на спектрофотометре «Shimadzu» (Япония) по методу Omura T. и Sato R. [296]. Концентрацию белка в микросомах определяли по методу Лоури [2]. Скорость инактивации восстановленного цитохрома регистрировали при температуре 37°C через 3 минуты в течении 30 минут. Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в сыворотке крови диеновых конъюгатов (ДК) по И.Д. Стальной [186] и малонового диальдегида (МДА). по Р.А. Темирбулатову и Е.И. Селезневу [187]. Для оценки состояния свободнорадикального окисления липидов также был использован метод хемилюминесцентного анализа. Спонтанную хемилюминесценцию (слабое свечение) липидов печени регистрировали на специальной квантometрической установке, предназначеннной для измерения слабых световых потоков [35]. Липиды из ткани печени экстрагировали по методу Folch J. с соавторами [243] хлороформ-метаноловой смесью, свежеприготовленной в соотношении 2:1 по объему. Желчегонную активность изучали в условиях токсического гепатита. Желчь у наркотизированных животных (тиопентал натрия, 45 мг/кг) «Синтез ОАО» (Россия) получали по общепринятой методике [178] с применением полиэтиленовой канюли, вставленной в общий желчный проток. О желчегонной активности изучаемых средств судили по скорости холереза и общему количеству выделенной желчи, которую собирали в течение 4-6 часов, и содержанию основных её ингредиентов: желчных кислот, холестерина и билирубина [178]. Патоморфологические исследования печени крыс проводили с использованием гистологических, гистохимических и гистоэнзимологических методик. Гистологическое строение печени оценивали при окраске срезов гематоксилином и эозином,

липиды - суданом черным, активность сукцинатдегидрогеназы – по Нахласу [144].

Желчегонное действие и гепатопротективную эффективность «Гексафита» в экспериментально-терапевтической дозе 250 мг/кг и препарата сравнения аллохола (ЗАО «Вифитех», Россия) в изоэффективной дозе 250 мг/кг изучали в условиях моделей экспериментального холецистита, хронического экспериментального тетрахлорметанового гепатита и острого D-галактозаминового гепатита. При оценке желчегонной активности в некоторых экспериментах содержание индивидуальных желчных кислот оценивали по методу Я.И. Карбача [85]. Экспериментальный холецистит у морских свинок воспроизводили после наркотизации внутрибрюшинным введением гексенала в дозе 50 мг/кг, а затем производили вскрытие брюшной полости у морских свинок и с помощью тонких инъекционных игл осуществляли частичный забор желчи и вводили после этого в полость желчного пузыря 0,1 мл 3 % раствора перекиси водорода ( $H_2O_2$ ) ООО «ЮжФарм» (Россия). Рану послойно зашивали. Операции проводили без применения сульфаниламидных препаратов и антибиотиков, в асептических условиях. Развитие воспалительного процесса в желчном пузыре при введении перекиси водорода по патоморфологической картине сходно с признаками проявления холецистита у людей [144]. Скорость секреции желчи определяли в мг/мин на 100 г массы животного на 3, 7, 14 и 21 сутки от начала эксперимента по методике Н.П. Скауна и А.Н. Олейник [178]. Патоморфологические исследования желчного пузыря морских свинок проводили на 3, 7, 14 и 21 сутки с использованием гистологических и гистохимических методик. Структурное состояние желчного пузыря оценивали при окраске срезов гематоксилином и эозином, активность сукцинатдегидрогеназы – по Нахласу [144].

Результаты исследований обрабатывали статистически с применением пакета программ Statistica 10. Определение нормальности распределения переменных проводили на основании гистограмм распределения, величин асимметрии и эксцессы. Для оценки значимости различий выборок, имеющих распределение близкое к нормальному, применяли параметрический t-критерий Стьюдента. Вычисляли среднюю арифметическую ( $M$ ), ошибку средней арифметической ( $m$ ). Различия между сравниваемыми значениями считали достоверными при уровне вероятности 95% и более ( $p \leq 0,05$ ) [106, 22].

### **ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА АДАПТИРОВАННОЙ КОНЦЕПТУАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ПО СОЗДАНИЮ НОВЫХ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ**

Рациональное использование лекарственного растительного сырья является одним из перспективных направлений в разработке лекарственных средств. Для этого разрабатываются прогрессивные щадящие технологии получения новых эффективных лекарственных форм, которые обеспечивают максимальное извлечение действующих веществ из растительного сырья. К этому разряду относятся перевод сборов в рациональные лекарственные формы в виде экстрактов [34, 55, 90, 120]. При заболеваниях пищеварительной системы довольно широко применяются препараты на основе экстрактов: силимар, сибектан, танацехол, фламин, калефлон, ликвиритон, аллонтон и др. [34, 193]. Создание лекарственных средств включает в себя несколько этапов исследования: патентный поиск, установление сырьевой базы, фитохимическое исследование, разработка современных прогрессивных лекарственных форм и доклиническое экспериментальное изучение.

Создание ЛП на основе растительного сырья в рамках импортозамещения согласуется с Национальным проектом «Здоровье» и Постановлением Правительства РФ от 26.12.2017 г. № 1640 «Об утверждении государственной программы РФ «Развитие здравоохранения». В связи с этим, разработка экстрактов расширяет реестр отечественных ЛС растительного происхождения и дополняет информационный массив по созданию препаратов. Полученные экстракты в качестве субстанций могут служить основой для создания новых, инновационных лекарственных форм. Исследования по разработке растительных препаратов отвечают современным задачам медицинской науки. В этой связи обязательным условием при разработке

является проведение патентного поиска, который способствует выбору современных направлений конкурентоспособных препаратов. Одной из основных позиций реализуемых мероприятий является переход фармацевтической отрасли на инновационную модель развития, разработка и создание новых оригинальных ЛС – аналогов, находящихся под патентной защитой. Наиболее удобной и экономически выгодной лекарственной формой для потребителя служат сборы, которые являются источником для получения новых эффективных экстрактов. Использование многокомпонентной композиции продиктовано поливалентным механизмом развития патологических процессов при заболеваниях органов пищеварения. В этой связи приводятся обоснования рациональных составов сборов, отвечающие поставленной задаче. Максимальный перевод биологически активных веществ (БАВ) из сборов в экстракти является перспективным, а исследования экстрактов как субстанций является необходимым этапом в создании новых ЛС. При этом рекомендуется использование моделей на животных в соответствии с действующими методическими указаниями [168].

На основании существующих подходов к разработке лекарственных средств [64, 118] разработана адаптированная концептуальная модель создания растительных лекарственных средств. Полученные данные могут служить базисными рекомендациями для разработки эффективных лекарственных средств при заболеваниях гепатобилиарной системы и язвенной болезни желудка. Предложенные составы исходных сборов являются новыми и несущими в себе отличительные особенности новизны. Ход исследований изображен в виде блок-схемы по разработке многокомпонентных растительных препаратов (Рисунок 3.3.).

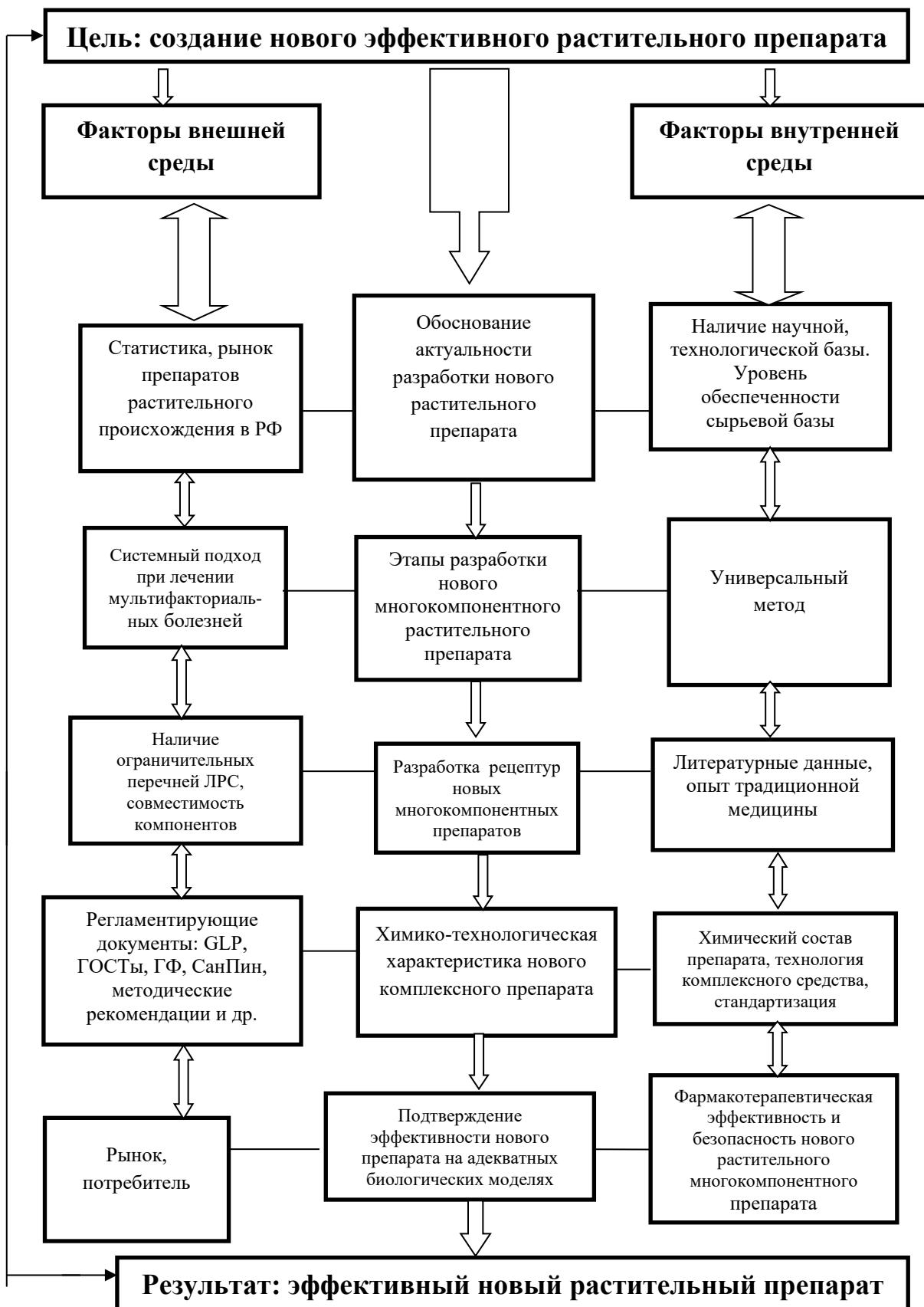


Рисунок 3.3 – Адаптированная концептуальная модель по разработке многокомпонентных растительных препаратов

Данная блок-схема позволяет учесть основные факторы, влияющие на достижение цели, и выполнить исследования с целью разработки дальнейшего внедрения инновационных лекарственных препаратов растительного происхождения. С целью расширения номенклатуры препаратов из ЛРС для лечения заболеваний органов пищеварения определены задачи, способствующие достижению поставленной цели, установлены факторы внутренней и внешней среды, критерии достижения цели на отдельных этапах исследований. Схематично объем работ по разработке новых средств растительного происхождения можно разделить на блоки: информационный (обоснование актуальности разработки нового растительного препарата); аналитический (методологические подходы, разработка рецептур); экспериментальный (доклинические) и клинические исследования с внедрением нормативной документации.

Обоснование актуальности создания новых растительных средств, предназначенных для профилактики и лечения заболеваний, строится на анализе статистических данных о структуре заболеваемости населения за определенные периоды, номенклатуре лекарственных препаратов на отечественном фармацевтическом рынке и на анализе данных о современных направлениях исследований в медицинской науке. Широкая распространенность заболевания среди населения, социальный характер, хронизация его при угнетении защитных сил организма ставит задачу разработать новый препарат для его профилактики и лечения.

Основная задача аналитического блока – выбор перспективных видов сырья для составления рецептуры потенциального препарата на основе анализа собранной информации из опыта традиционной медицины и современной фитотерапии [50, 76, 134, 246, 247, 305, 313, 322, 340, 359, 367]. Объектами изучения на этом этапе являются рецептурники традиционной медицины, монографии по фитотерапии. При разработке

новых растительных композиций предпочтение было отдано универсальному методу А.Н. Кудрина о многовекторном воздействии растительных препаратов, направленных на устранение причины заболевания и мобилизацию защитных сил всего организма [цит. 118, 145].

Так, критериями выбора перспективности включения определенного вида ЛРС в состав нового препарата являются: обеспеченность сырьевой базы входящих компонентов; частота включаемости в рецептурах для лечения патологии; официальность, в том числе присутствие в зарубежных фармакопеях, наличие разрешения к применению в составе БАД, принадлежность к пищевым растениям; изученность химического состава основных действующих веществ и специфической фармакологической активности, дающие возможность прогнозировать фармакотерапевтическую эффективность нового препарата. Задачами экспериментального блока являются химическое, фармакогностическое изучение, доклинические (фармакологические и токсикологические) исследования, технология и разработка потенциального препарата. Химическая часть исследования включает классические методы изучения природных веществ, оказывающих фармакологическое действие; по их содержанию проводят стандартизацию исходного сырья, субстанции и готовой лекарственной формы [90, 119]. Фармакологическая часть исследований включает определение фармакологического эффекта, изучение фармакологических свойств, а также токсичности нового средства [112]. Критериями достижения цели на данном этапе являются более высокая эффективность и безопасность средства по сравнению с аналогами. Фармакологический эффект нового средства зависит от химического состава основных, сопутствующих БАВ, их синергетического взаимодействия, дозы, биодоступности, способа и скорости введения, длительности применения.

К факторам внешней среды, влияющим на подтверждение эффективности и дальнейшей востребованности нового препарата, можно отнести оценку потребителя, маркетинг и другие атрибуты потребительского рынка. Экспериментальный блок завершается организационным этапом, на котором решаются задачи разработки нормативной документации, последующего клинического изучения эффективности и безопасности средства, организации производства и реализации в соответствии с законодательными нормами. На стадии разработки нормативной документации (НД) и промышленной апробации нового средства к критериям достижения цели можно отнести разработку регламентирующих показателей качества и экономическую оценку перспективности и окупаемости промышленного производства. Применение данного методологического подхода к разработке новых растительных препаратов, основанного на анализе данных традиционной медицины и современной фармакологии позволит разрабатывать научно-обоснованные варианты рецептур многокомпонентных средств, предназначенных для профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения; определить эффективность предложенных средств. При разработке указанных средств проанализированы исходные сборы для лечения заболеваний органов пищеварения. Выбор объектов исследования проводили по следующим критериям: вид ЛРС может быть фармакопейным; выбранное ЛРС должно обладать фармакологическими свойствами, необходимыми для профилактики и лечения соответствующих нозологических форм; сырье должно иметь доступную базу. Согласно адаптированной схеме созданы новые многокомпонентные растительные лекарственные средства – «Октафит», «Пентафит», «Гексафит», оказывающие выраженный фармакотерапевтический эффект при повреждениях желудка и органов гепатобилиарной системы в условиях эксперимента. Предложенная

модель может служить методологической основой при разработке новых многокомпонентных лекарственных средств растительного происхождения.

## ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ «ОКТАФИТА» ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ЖЕЛУДКА

Для реализации поставленных задач проведены исследования по установлению острой токсичности, изучению противоязвенной эффективности полученного экстракта в условиях моделей нейрогенной и острой аспириновой язв, определению гастропротективной эффективности «Октафита» на модели хронической бутадионовой язвы

### 4.1. Определение острой токсичности «Октафита»

Определение острой токсичности «Октафита» проводили по методу Кербера на белых беспородных мышах-самцах с исходной массой 18 - 22 г при введении *per os* в виде водного раствора в диапазоне доз 50 мг/кг – 1000 мг/кг. Контрольным животным вводили воду очищенную в эквивалентном объеме. Максимально допустимый объем введения жидкости в желудок мышам составлял 0,5 мл. Установлено, что введение «Октафита» мышам в указанных дозах не приводит к их гибели на протяжении всего периода наблюдения (14 суток), лишь при введении экстракта в дозах 800 мг/кг - 1000 мг/кг отмечали ограничение двигательной активности, отказ от корма, учащенное мочеиспускание в первые 3-5 часов после введения экстракта, а к 20 часам вечера поведение, внешний вид их не отличались от интактных животных. Таким образом, полученные данные позволяют отнести «Октафит» к малотоксичным веществам по действующей классификации.

#### 4.2. Определение экспериментально-терапевтических доз «Октафита»

Острую аспириновую язву у мышей воспроизводили введением животным *per os* ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней. Затем оценивали гастропротективное влияние «Октафита» в дозах 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг, 200 мг/кг, препаратов сравнения бефунгина 0,3 мл/кг и ранитидина 50 мг/кг. Мыши были распределены на группы: интактная, контрольная, опытная 1, опытная 2, опытная 3, опытная 4, опытная 5, опытная 6. Животным опытной 1 вводили в желудок через зонд «Октафит» в дозе 50 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней с начала эксперимента, опытной 2 -100 мг/кг, опытной 3-150 мг/кг, опытной 4- 200 мг/кг. Животным опытной 5 и 6 групп вводили референтные препараты по аналогичной схеме, а в контроле - воду очищенную по указанной схеме. Животные интактной группы служили дополнительным контролем. Полученные данные приведены в Таблице 4.2.1.

Из данных, представленных в таблице 4.2.1. следует, что при введении мышам «Октафита» в дозах 100 мг/кг, 150 мг/кг и 200 мг/кг индекс ПД составлял соответственно 2,4, 3,0, 2,6, что свидетельствует о гастропротективной эффективности изучаемого средства. Установлено, что введение «Октафита» в дозе 50 мг/кг не оказывает заметного гастропротективного действия ( $\text{ПД}=1,3$ ), тогда как при его введении в более высоких дозах отмечается достоверный дозозависимый гастропротективный эффект. Так, на фоне введения «Октафита» в дозах 100 мг/кг и 150 мг/кг ПД составлял соответственно 2,4 и 3,0. При дальнейшем увеличении дозы испытуемого средства нарастания гастропротективного эффекта не отмечалось. При этом эффективность «Октафита» в дозах 100-200 мг/кг превосходила таковую у препаратов сравнения: индекс ПД при введении бефунгина и ранитидина составил 2,0.

Таблица 4.2.1. - Влияние «Октафита» на течение острой аспириновой язвы желудка у мышей

Группы животных	Количество мышей с язвами %	Количество язв на 1 мышь	ИП/ПД
Интактная ( $H_2O$ ), n=8	1	0	0
Контрольная (аспирин + $H_2O$ ), n=8	100	10,1±2,20	10,1/0
Опытная 1 (аспирин + «Октафит» 50 мг/кг), n=8	87	9,0±1,50	7,8/1,3
Опытная 2 (аспирин + «Октафит» 100 мг/кг), n=8	72	5,8±1,20*	4,2/2,4
Опытная 3 (аспирин + «Октафит» 150 мг/кг), n=8	67	5,1±0,90*	3,4/3,0
Опытная 4 (аспирин + «Октафит» 200 мг/кг), n=8	70	5,5±1,20*	3,9/2,6
Опытная 5 (аспирин + бефунгин 0,3 мл/кг), n=8	80	6,3±1,35*	5,0/2,0
Опытная 6 (аспирин + ранитидин 50 мг/кг), n=8	80	6,2±1,40*	5,0/2,0

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

Учитывая, что гастропротективная эффективность «Октафита» в дозах 150 мг/кг и 200 мг/кг была аналогичной, поэтому все последующие эксперименты проведены с использованием экспериментально-терапевтической дозы – 150 мг/кг.

#### 4.3. Исследование гастропротективной эффективности «Октафита» в условиях нейрогенной язвы у крыс

Предварительно крыс распределили на группы: интактная, контрольная, опытная 1, опытная 2, опытная 3. Опытной 1 группе вводили *per os* «Октафит» в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7 дней предварительно и за один час до стрессорного воздействия. Крысам опытной 2, опытной 3 групп вводили референтные препараты по указанной схеме. В контроле животным вводили в эквиобъемном количестве воду очищенную по той же схеме. Крысы интактной группы служили дополнительным контролем. Животных всех групп, кроме интактной, лишили корма, воды и подстилки за сутки до иммобилизации. При исследовании эффективности «Октафита» при стресс-индуцированном повреждении желудка было установлено, что его курсовом введении крысам *per os* в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг оказывает выраженное стресспротективное, гастрозащитное действие. Введение «Октафита» в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг в течение 7 дней на фоне 24-иммобилизации оказывает выраженное стресспротективное действие, уменьшалась выраженность признаков «триады Селье»: инволюции иммунных органов, гипертрофии надпочечников и развития деструкций в слизистой оболочке желудка крыс (Таблицы 4.3.2 - 4.3.4).

Таблица 4.3.2. - Влияние «Октафита» на выраженность дегенеративных изменений тимуса, надпочечников и селезенки белых крыс при нейрогенной язве

Группы животных	Масса надпочечников, мг	Масса тимуса, мг	Масса селезенки, мг
Интактная ( $H_2O$ ), n=10	32,7±4,08	149,5±12,42	495,3±60,45
Контрольная (стресс + $H_2O$ ), n=9	58,2±4,41	104,0±4,55	340,3±30,08
Опытная 1 (стресс + «Октафит» 150 мг/кг), n=10	47,2±3,60*	117,8±5,84*	430,6±28,47
Опытная 2 (стресс + бефунгин 0,3 мл/кг), n=10	55,3±5,80	115,4±9,61*	425,3±34,78*
Опытная 3 (стресс + ранитидин 50 мг/кг), n=10	50,6±3,50	112,5±8,70	440,2±30,20

В результате 24-часового иммобилизационного стресса у животных развивался комплекс дистрофических изменений внутренних органов, характерных для стрессорной реакции: инволюция лимфоидных органов, гипертрофия надпочечников, появление деструктивных поражений слизистой оболочки желудка. Как следует из данных, представленных в Таблице 4.3.2., масса надпочечников крыс опытной 1 группы была на 20 % меньше, чем у крыс контрольной группы. Масса тимуса и селезенки у крыс опытной 1 группы больше, чем в контроле на 13 % и 26 %. Референтные препараты оказывали менее выраженное действие на «триаду Селье».

Таблица 4.3.3. - Влияние «Октафита» на течение нейрогенной язвы у крыс

Группы животных	Коли-чество крыс с язва-ми, %	Среднее количество язв			Коли-чество язв на 1 животное	Коли-чество эрозий на 1 животное	ИП/ПД
		Крупные	Полосо-видные	Точеч-ные			
Интактная ( $H_2O$ ), n=8	0	0	2	0	0	0	0
Контрольная (стресс + $H_2O$ ), n=8	100	1,1±0,30	0,7±0,30	6,5±0,13	8,3±0,15	6,2±0,10	8,3/0
Опытная 1 (стресс + «Октафит» 150 мг/кг), n=8	50	0,2±0,01*	0,2±0,01*	3,1±0,30	3,5±0,10*	2,9±0,20	1,8/4,6
Опытная 2 (стресс + бефунгин 0,3 мл/кг), n=8	83	0,6±0,20	0,3±0,10	4,0±0,80	4,9±0,10*	4,6±0,40	4,1/2,0
Опытная 3 (стресс + ранитидин 50 мг/кг), n=8	80	0,4±0,01*	0,2±0,02*	4,0±0,60	4,6±0,50*	4,1±0,20	3,8/2,2

Результаты исследований показали, что введение экстракта характеризуется выраженным гастропротективным эффектом (Таблица 4.3.3.). На фоне введения «Октафита» язвы обнаруживали лишь у 50 %

животных, в то время как при введении ранитидина у 80%, бефунгина - у 83%, а в контроле – в 100% случаев. Эффективность экстракта характеризовалась сокращением не только точечных, крупных и полосовидных язв, но и снижением язвенных поражений у крыс. Среднее количество крупных язв снижается на 82%, полосовидных – на 71%, точечных – на 52% по сравнению с контролем. У животных, получавших указанный экстракт, количество язв на 1 животное уменьшается на 58%, эрозий – на 53%, относительно животных контрольной группы. На фоне введения «Октафита» индекс Паулса снижается до 1,8., а при введении бефунгина – до 4,1, ранитидина – до 3,8, по сравнению с контролем (ИП=8,3). Индекс ПД при введении животным средства составил 4,6, а у бефунгина - 2,0, ранитидина – 2,2.

Таким образом, «Октафит» в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг оказывает стресспротективное действие при остром эмоциональном стрессе, уменьшая выраженность признаков триады Селье, обеспечивая повышение неспецифической сопротивляемости организма.

В условиях нейрогенной язвы оценено состояние ПОЛ и антиоксидантной системы организма под действием «Октафита».

Таблица 4.3.4. - Влияние «Октафита» на ПОЛ и состояние антиоксидантной системы у крыс при нейрогенной язве

Группы животных	МДА в сыворотке крови, нмоль/мл	Каталаза в сыворотке крови, мкат/л
Интактная ( $H_2O$ ), n=8	2,7±0,32	9,5±0,72
Контрольная (стресс + $H_2O$ ), n=8	11,0±0,45	4,81±0,62
Опытная 1 (стресс + «Октафит» 150 мг/кг), n=8	5,5±0,23*	7,95±0,43*
Опытная 2 (стресс + бефунгин 0,3 мл/кг), n=8	7,8±0,33*	7,3±0,23*
Опытная 3 (стресс + ранитидин 50 мг/кг), n=8	8,01±0,29*	7,48±0,21*

Как показано в Таблице 4.3.4., введение животным «Октафита» в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг сопровождается ингибированием ПОЛ, о чем свидетельствует снижение концентрации малонового диальдегида в два раза по сравнению с животными контрольной группы, что обусловлено способностью изучаемого средства повышать активность ферментов антиоксидантной защиты. Как видно из Таблицы 5.3.12. препараты сравнения в меньшей степени снижают концентрацию МДА. Так, у животных, получавших «Октафит» на фоне иммобилизационного стресса наблюдали повышение активности каталазы

на 65% по сравнению с контролем. Препараты сравнения также повышали активность каталазы, но в меньшей степени.

Очевидно, что под влиянием биологически активных веществ, содержащихся в «Октафите», ограничивается гиперактивация стресс-реализующих систем организма животных: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, симпато-адреналовой со снижением факторов агрессии, наряду с мобилизацией стресс-лимитирующих систем с факторами защиты слизистой оболочки желудка и стабилизацией мембран клеток [13, 127, 209].

Таким образом, «Октафит» в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг в условиях нейрогенной язвы за счет содержания в нем БАВ, прежде всего фенольной природы проявляет выраженный гастропротективный эффект, оказывая антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие, превосходящие эффекты препаратов сравнения. Установлено, что указанное средство обладает стресспротективной активностью и повышает неспецифическую резистентность организма.

#### 4.4. Определение гастропротективной эффективности «Октафита» при острой аспириновой язве у животных

Эксперименты проведены на белых крысах, разделенных на группы: интактная, контрольная, опытная 1, опытная 2, опытная 3. Опытной 1 вводили «Октафит» в виде водного раствора в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг один раз в сутки в течение трех дней от начала эксперимента, опытной 2 – бефунгин, опытной 3 – ранитидин, контрольной группе крыс – воду очищенную в эквиобъемном количестве и по аналогичной схеме. Интервал введения ацетилсалicyловой кислоты и испытуемых веществ, а также воды составлял 4-5 часов. Изучено влияние

«Октафита» в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг на течение острой аспириновой язвы желудка у белых крыс (Таблица 5.4.13).

Таблица 4.4.5. - Влияние «Октафита» на течение острой аспириновой язвы желудка у белых крыс

Группы животных	Коли-чество крыс с язвами %	Среднее количество язв			Количество язв на 1 крысу	Среднее количество эрозий	ИП/ПД
		Крупные	Полосо-видные	Точеч-ные			
Интактная ( $H_2O$ ), n=10	0	0	0	1	0	0	0
Контроль-ная (аспирин + $H_2O$ ), n=10	100	1,0±0,05	5,5±0,90	8,7±0,13	15,2±2,20	7,3±0,70	15,2/0
Опытная 1 (аспирин + «Октафит» 150 мг/кг), n=10	67	0,2±0,02*	1,9±0,20*	3,0±0,50*	5,1±0,90*	3,0±0,20*	3,4/4,5
Опытная 2 (аспирин + бефунгин 0,3 мл/кг), n=10	83	0,4±0,02*	2,9±0,60*	4,3±0,10*	7,6±1,20*	4,0±0,20*	6,3/2,4
Опытная 3 (аспирин + ранитидин 50 мг/кг), n=10	83	0,4±0,03*	2,8±0,40*	4,7±0,90*	7,9±1,40*	3,8±0,30*	6,6/2,3

Ацетилсалициловая кислота в использованной дозе раздражает слизистую желудка, вызывает преждевременное слущивание эпителия с возникновением эрозий, геморрагических язв [13]. На фоне введения «Октафита» наблюдали менее выраженные повреждения слизистой желудка по сравнению с данными в группах животных, получавших препараты сравнения; язвы обнаруживали лишь у 67% животных, при введении референтных препаратов - у 83%, а в контроле – в 100% случаев. Эффективность «Октафита» характеризовалась сокращением числа крупных, полосовидных, точечных язв, а также уменьшением количества язвенных поражений у крыс. Среднее количество крупных язв у животных опытной 1 группы (получавших «Октафит») снижалось на 80%, а полосовидных и точечных - на 66% относительно контроля, а количество язв на 1 животное уменьшается на 66%, эрозий - на 59%, по сравнению с контролем. Препараты сравнения оказывали менее выраженное действие. При введении «Октафита» индекс Паулса снижается до 3,4, а при введении бефунгина – до 6,3, ранитидина – до 6,6. Индекс противоязвенного действия при введении «Октафита» составил 4,5, а у референтных препаратов: бефунгина – 2,4; ранитидина – 2,3. Введение «Октафита» крысам сопровождается повышением резистентности слизистой желудка, ограничением факторов агрессии благодаря содержащимся в нем биологически активным веществам, прежде всего флавоноидов, дубильных и других природных соединений.

Для оценки влияния «Октафита» на состояние антиоксидантной системы организма определяли активность каталазы в сыворотке крови. Результаты исследований представлены в Таблице 4.4.6.

Таблица 4.4.6 - Влияние «Октафита» на показатели перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы крыс при повреждении желудка ацетилсалициловой кислотой

Группы животных	МДА в сыворотке крови, нмоль/мл	Катализ в сыворотке крови, мкат/л
Интактная ( $H_2O$ ), n=10	3,71±0,32	5,53±0,72
Контрольная (аспирин + $H_2O$ ), n=10	9,00±0,45	7,00±0,52
Опытная 1 (аспирин + «Октафит» 150 мг/кг), n=10	5,58±0,20*	10,95±0,43*
Опытная 2 (аспирин + бефунгин 0,3 мл/кг), n=10	6,27±0,30*	10,3±0,23*
Опытная 3 (аспирин + ранитидин 50 мг/кг), n=10	7,73±0,52	9,48±0,75

Как показано в Таблице 4.4.6., введение животным «Октафита» приводит к торможению ПОЛ, о чем свидетельствует снижение концентрации МДА на 38 % в сравнении с контролем. Этот эффект обусловлен способностью «Октафита» повышать активность ферментов антиоксидантной защиты. Так, у животных, получавших изучаемое средство на фоне повреждения желудка, наблюдали повышение активности каталазы на 56 % по сравнению с контролем. Препараты сравнения оказывали влияние на ПОЛ и состояние антиоксидантной системы в меньшей степени.

Известно, что ацетилсалициловая кислота вызывает разрушение слизистого барьера, обусловленного блокадой простагландин-синтетазного комплекса вследствие ингибирования циклооксигеназ, а также ишемии слизистой оболочки с расстройством микроциркуляции и развитием

микротромбозов в субэпителиальном слое [148, 204, 225]. Биологически активные вещества, содержащиеся в экстракте, ограничивают повреждение слизистой желудка благодаря их действию, в первую очередь, мембраностабилизирующему влиянию за счет содержания флавоноидов, дубильных веществ и других соединений, способных подавлять свободнорадикальное окисление биомакромолекул, и тем самым ограничивать деструкцию слизистой [127, 144, 232]. «Октафит» при курсовом введении белым крысам в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг в условиях острой аспириновой язвы оказывает выраженное гастропротективное влияние, благодаря мембраностабилизирующему и антиоксидантному действию, превосходя эффекты препаратов сравнения.

#### 4.5. Исследование гастропротективной эффективности «Октафита» при хронической бутадионовой язве у крыс

Крысы в данном эксперименте разделены на следующие группы: интактная, контрольная, опытная 1, опытная 2, опытная 3. С четвертого дня опытным 1, 2, 3 группам вводили в желудок «Октафит», бефунгин и ранитидин в указанных дозах соответственно 1 раз в сутки в течение 10 дней. В контроле крысам вводили эквиобъемное количество воды очищенной в аналогичном режиме. Интактные животные служили дополнительным контролем (Таблицы 4.5.7. и 4.5.8.).

Таблица 4.5.7. - Влияние «Октафита» на язвенные дефекты при хронической бутадионовой язве желудка у белых крыс

Группы животных	Площадь язвенных дефектов, мм <sup>2</sup>		
	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
Интактная (H <sub>2</sub> O), n=10	0	0	0
Контрольная (бутадион + H <sub>2</sub> O), n=30	84,2 ± 2,30	69,8 ± 2,80	51,6 ± 2,10
Опытная 1 (бутадион + «Октафит» 150 мг/кг), n=30	66,1 ± 1,20*	46,8 ± 1,60*	14,2 ± 1,00*
Опытная 2 (бутадион + бефунгин 0,3 мл/кг), n=30	72,5 ± 1,30*	48,0 ± 1,70*	20,8 ± 0,90*
Опытная 3 (бутадион + ранитидин 50 мг/кг), n=30	70,3 ± 1,00*	51,0 ± 1,10*	25,2 ± 1,00*

Эвтаназию животных опытных 1, 2, 3 и контрольных групп проводили на 7, 14 и 21-е сутки с начала опытов в CO<sub>2</sub> камере. После вскрытия животных измеряли площадь язвенных дефектов в мм<sup>2</sup>, а также вычисляли индекс противоязвенного действия исследуемого экстракта и референтных

препаратов. Как видно из данных, приведенных в Таблице 4.5.7., введение «Октафита» ограничивает образование язвенных дефектов, уменьшая их площадь на 7 сутки на 21%, на 14 – на 33%, а на 21 - на 72% по сравнению с контролем. Референтные препараты также уменьшали размеры язвенных поражений слизистой желудка, уступая по эффективности экстракту.

Таблица 4.5.8. - Влияние «Октафита» на течение хронической бутадионовой язвы желудка у крыс (21 сутки)

Группы животных	Количество крыс с язвами, %	Количество деструкций на 1 крысу	ИП	ПД
Интактная ( $H_2O$ ), n=8	0	0	0	0
Контрольная (бутадион + $H_2O$ ), n=10	100	$12,6 \pm 0,68$	12,6	0
Опытная 1 (бутадион + «Октафит» 150 мг/кг), n=10	50	$5,5 \pm 0,21^*$	3,7	3,4
Опытная 2 (бутадион + бефунгин 0,3 мл/кг), n=10	80	$6,0 \pm 0,24^*$	5,0	2,5
Опытная 3 (бутадион + ранитидин 50 мг/кг), n=10	78	$7,5 \pm 0,22^*$	6,2	2,0

На 21 сутки опыта, при введении «Октафита», язвы обнаруживали у 50% животных, в то время как при введении бефунгина у 80%,

ранитидина – 83%, а в контроле – в 100% случаев. На фоне введения «Октафита» количество деструкций на 1 крысу снижалось на 56%, при введении бефунгина – на 52%, а ранитидина – на 41% по сравнению с контролем. В опытной 1 индекс Паулса снижается до 3,7, а при введении бефунгина - до 5,0, ранитидина – до 6,2, по сравнению с контролем. Индекс противоязвенного действия «Октафита» на 21 сутки эксперимента соответствовал 3,4; при введении бефунгина – 2,5; а при введении ранитидина - 2,0.

Выраженное гастропротективное влияние «Октафита» на поздних сроках течения патологического процесса, очевидно, обусловлено активной регенерацией клеток эпителия слизистой [13, 127]. «Октафит», бефунгин, ранитидин оказывают гастропротективное действие. Наибольшую эффективность проявляет «Октафит», что связано с наличием в нем широкого перечня биологически активных веществ, обеспечивающих активную регенерацию клеток слизистой и ограничивающих повреждающее действие бутадиона у белых крыс, благодаря способности экстракта ингибировать активность циклооксигеназы 1 и 2 с последующим снижением продукции простагландинов.

Гистологически в данном эксперименте было установлено, что на 7-е сутки в контроле обнаруживается глубокий язвенный дефект, заполненный некротическими массами (слущенный эпителий, сгустки крови, слизь), вокруг язвы складки слизистой были утолщены, инфильтрированы лейкоцитами. Края дефекта были неровными, наблюдали выраженный отек и инфильтрацию слизистого и подслизистого слоев гранулоцитами, в небольшом количестве обнаруживали лимфоциты. Вдали от язвенного дефекта были видны многочисленные эрозии (Рисунок 4.5.4.).

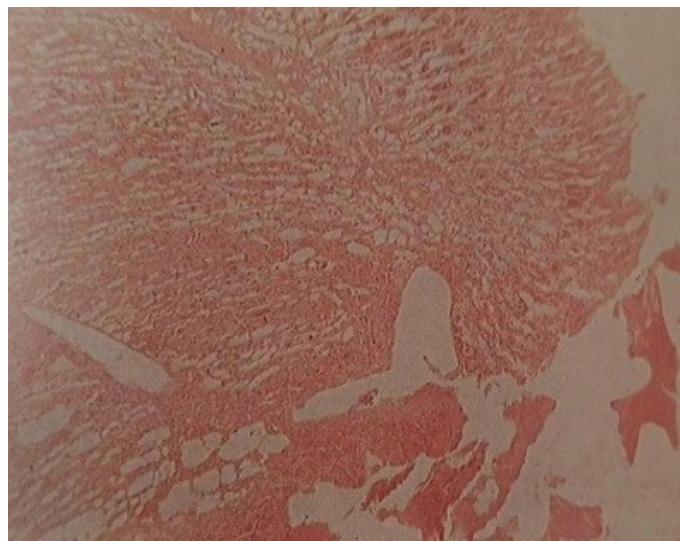


Рисунок 4.5.4. - Хроническая бутадионовая язва, 7 – сутки исследования. Стенка желудка крысы контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение х 400.

На фоне введения «Октафита» животным опытной группы 1 в инфильтрате слизистой и подслизистой доминировали лимфоциты, складки слизистой были отечны, гиперемированы, размеры дефекта были значительно меньше, чем в контроле, а вокруг язвы обнаруживали единичные эрозии и точечные кровоизлияния. В опытных группах 2 и 3 также размеры язвенного дефекта были меньше, чем у крыс контрольной группы животных, наблюдали также отек и инфильтрацию слизистого и подслизистого слоев преимущественно лейкоцитами. На 14-е сутки эксперимента у крыс контрольной группы сохранялся обширный и глубокий дефект с некротическими массами, стенка желудка в области язвы была утолщена, инфильтрирована, наблюдалась выраженная воспалительная реакция с отеком всех слоев. В инфильтрате уже были заметны макрофаги, фибробласты. На дне язвы обнаруживали новообразования сосудов, сохранялись отек и выраженная гиперемия. У краев язвы обнаруживали слизистые железки (Рисунок 4.5.5.).

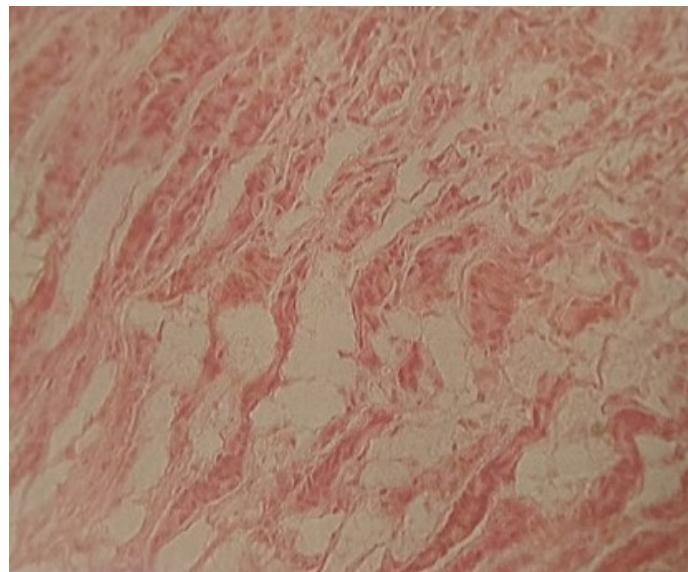


Рисунок 4.5.5. - Хроническая бутадионовая язва, 14 сутки. Стенка желудка крысы контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение х 400.

В опытной группе 1 были заметны процессы активного заживления дефекта с грануляцией, заполняющей язвенные полости, были обнаружены участки покровного эпителия с высоким содержанием слизи (Рисунок 4.5.6.). На фоне введения референтных препаратов наблюдали аналогичную тенденцию с менее выраженной активностью регенераторных процессов.

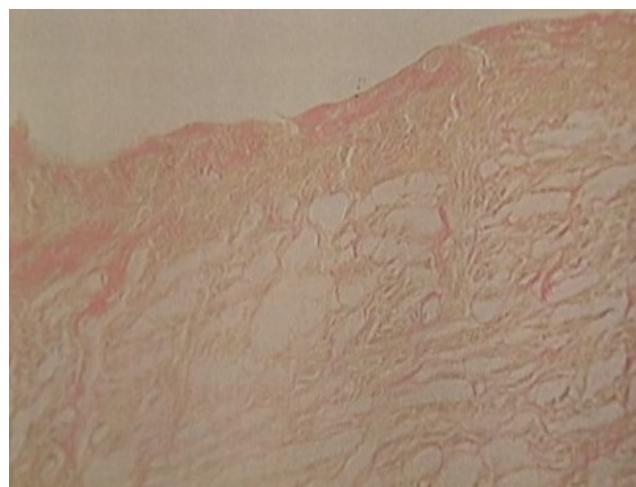


Рисунок 4.5.6. - Хроническая бутадионовая язва, 14 сутки. Стенка желудка крысы, получавшей «Октафит». Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 400.

Спустя 21 сутки опыта в контрольной группе крыс наблюдали явления частичного очищения язвенного дефекта от некротических масс, сохранялся отек всех слоев стенки, была заметна гиперемия зоны повреждения (Рисунок 4.5.7.).

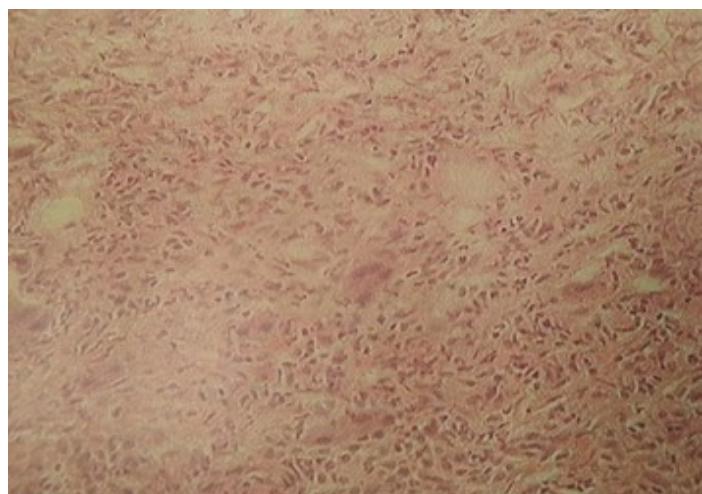


Рисунок 4.5.7. - Хроническая бутадионовая язва, 21 сутки. Стенка желудка крысы контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 400.

В опытной группе животных, получавших «Пентафит», были отчетливо заметны процессы активной регенерации в зоне дефекта, рубцы практически заполняли дефект (Рисунок 4.5.8.).

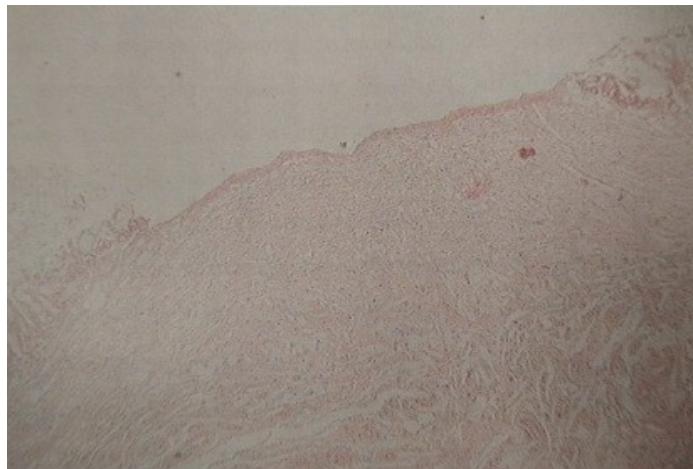


Рисунок 4.5.8. - Хроническая бутадионовая язва, 21 сутки. Стенка желудка крысы, получавшей «Октафит». Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение х 400.

В группах животных с введением бефунгина и ранитидина также было отмечено усиление reparативных процессов, более активное по морфологическим признакам в опытной группе 2 - на фоне введения бефунгина. Полного заживления язвенного дефекта с восстановлением слизистой не было отмечено у этих животных.

В целом результаты проведенных исследований свидетельствуют о выраженной гастропротективной эффективности «Октафита», превосходящей эффекты ранитидина и бефунгина в опытах на животных с повреждениями желудка. Курсовое введение животным «Октафита» в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг характеризуется закономерным снижением индекса Паулса и повышением противоязвенного действия - основных критериев гастропротективной активности лекарственных средств. «Октафит» оказывает мембраностабилизирующее действие за счет содержания в нем комплекса полифенольных соединений, способных подавлять свободнорадикальное окисление липидов, и тем самым ограничивать деструкцию слизистой. Комплекс БАВ, содержащихся в «Октафите», способствует заживлению

язвенного дефекта благодаря его влиянию на основные патогенетические механизмы указанной патологии. Содержащиеся в данном экстракте природные вещества, ограничивают повреждение слизистой, в первую очередь благодаря мембраностабилизирующему влиянию, прежде всего комплекса полифенольных соединений, способных подавлять свободнорадикальное окисление липидов, и тем самым ограничивать деструкцию слизистой. Растительное средство оказывает стресспротективное действие, обеспечивая повышение неспецифической сопротивляемости организма. По сути, рассматривается системное влияние «Октафита», уравновешивающее факторы агрессии и защиты при его применении.

Полученные результаты свидетельствуют о гастропротективной эффективности «Октафита» в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг и представляют интерес для клинической практики, аргументируют целесообразность его применения в схеме лечения больных с язвенной болезнью.

## ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ «ПЕНТАФИТА» ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ПЕЧЕНИ

Перспективными для коррекции функций печени являются многокомпонентные средства растительного происхождения, отличающиеся широтой действия, низкой токсичностью и связанной с этим длительностью применения без риска развития побочных эффектов. Преимущество многокомпонентных лекарственных средств – это взаимное усиление полезных фармакологических свойств каждого входящего ингредиента, соответствие поливалентности патогенезу заболевания, воздействие в целом на организм больного [57, 90, 118, 145, 184].

В рамках поставленных задач проведено информационно-аналитическое исследование и фармакологическое изучение с обоснованием rationalности варианта сбора антигепатотоксического действия. На основании анализа литературы и фармакологического скрининга из 7 потенциальных композиций был составлен исходный сбор следующего состава: корни и корневища девясила высокого (*Inula helenium* L.), трава золототысячника обыкновенного (*Centaurium erythraea* Rafn.), цветки пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.), плоды шиповника (*Rosa* sp.), плоды боярышника (*Crataegus* sp.). Компоненты сбора были обоснованы с учетом многофакторных механизмов развития заболеваний гепатобилиарной системы и принципам фармакологической регуляции функций систем пищеварения [28, 103, 184]. На основе этого сбора получен экстракт сухой под условным названием «Пентафит» [155].

### 5.1. Определение острой токсичности «Пентафита»

Острую токсичность «Пентафита» определяли по методу Кербера на беспородных мышах-самцах при введении его *per os* в виде водного раствора в диапазоне доз 25 мг/кг – 1000 мг/кг. Было установлено, что введение «Пентафита» в указанных дозах мышам не приводит к их гибели на протяжении всего периода наблюдения (14 суток). Лишь при введении высоких доз «Пентафита» (800 мг/кг - 1000 мг/кг) отмечали ограничение двигательной активности, отказ от корма, учащенное мочеиспускание в первые 3 - 5 часов после введения экстракта, а к 18 - 20 часам вечера их поведение и внешний вид не отличались от интактных животных. Таким образом, полученные данные позволяют отнести «Пентафит» к малотоксичным вещества по действующей классификации.

### 5.2. Определение экспериментально-терапевтических доз «Пентафита»

Предварительно на модели гексеналового сна у интактных нелинейных крыс- самцов определены экспериментально-терапевтические дозы «Пентафита». Изучение влияния «Пентафита» на детоксицирующую функцию печени крыс проведено при его однократном введении *per os* в дозах 100 мг/кг, 200 мг/кг, 300 мг/кг, 400 мг/кг. Для оценки антитоксической функции печени оценивали продолжительность гексеналового сна по длительности нахождения крыс в боковом положении при внутрибрюшинном введении гексенала в дозе 60 мг/кг массы.

Предварительно крысы были разделены на группы: контрольная, опытная, опытная 2, опытная 3, опытная 4, опытная 5. Животным опытной 1 вводили внутривенночерез зонд «Пентафит» в дозе 100 мг/кг однократно, опытной 2 – 200 мг/кг, опытной 3 – 300 мг/кг, опытной 4 – 400

мг/кг. Крысам опытной 5 вводили референтный препарат карсил в изоэффективной дозе 50 мг/кг по указанной схеме. Контрольной группе крыс вводили воду очищенную в эквиобъемном количестве. Полученные данные приведены в таблице 5.2.9.

Таблица 5.2.9. - Влияние «Пентафита» на продолжительность гексеналового сна у интактных крыс

Группы животных	Продолжительность гексеналового сна, мин
Контрольная (гексеналовый сон + H <sub>2</sub> O), n=8	14,2 ± 3,05
Опытная 1 (гексеналовый сон + «Пентафит» 100 мг/кг), n=8	13,3 ± 1,05
Опытная 2 (гексеналовый сон + «Пентафит» 200 мг/кг), n=8	9,3 ± 1,05
Опытная 3 (гексеналовый сон + «Пентафит» 300 мг/кг), n=8	7,3 ± 0,55*
Опытная 4 (гексеналовый сон + «Пентафит» 400 мг/кг), n=8	8,9 ± 1,35
Опытная 5 (гексеналовый сон + карсил 50 мг/кг), n=8	10,3 ± 1,48

«Пентафит» в дозах 200-400 мг/кг сокращает продолжительность гексеналового сна у крыс, что свидетельствует о стимуляции исследуемым средством детоксикационной функции печени. Введение крысам «Пентафита» в дозе 100 мг/кг не оказывает заметного влияния на длительность гексеналового сна, тогда как при введении средства в более высоких дозах отмечается достоверный дозозависимый

антигепатотоксический эффект. На фоне введения «Пентафита» в дозах 200 мг/кг и 300 мг/кг продолжительность гексеналового сна у крыс сокращалась на 34 – 50% по сравнению с данными в контрольной группе. При дальнейшем увеличении дозы испытуемого средства нарастания антигепатотоксического эффекта не отмечается. При этом эффективность «Пентафита» в дозах 200 – 300 мг/кг превосходила таковую у препарата сравнения: у животных, получавших карсил в изоэффективной дозе 50 мг/кг, продолжительность гексеналового сна сокращалась на 28 % по сравнению с данными в контроле. Учитывая, что антигепатотоксическая активность «Пентафита» в дозах 200 мг/кг - 400 мг/кг была аналогичной, поэтому все последующие эксперименты проведены с использованием экспериментально-терапевтической дозы – 300 мг/кг.

### 5.3. Изучение гепатопротективной эффективности «Пентафита» в условиях экспериментального тетрахлорметанового гепатита

Определение фармакотерапевтической эффективности «Пентафита» проводили при курсовом его введении *per os* один раз в день в виде водного раствора в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг в течение десяти дней при ССl<sub>4</sub> гепатите крыс, начиная со второго дня после 1 введения тетрахлорметана. Карсил в изоэффективной дозе 50 мг/кг использовали как препарат сравнения.

Проведено изучение влияния «Пентафита» на длительность гексеналового сна у крыс с тетрахлорметановым гепатитом.

Эксперименты проведены на крысах, которых распределили на четыре группы: интактная, контрольная, опытная 1, опытная 2. Первой опытной группе животных вводили в внутрижелудочно экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг «Пентафит» в течение десяти дней, а крысам опытной 2 вводили референтный препарат карсил. Контрольной группе

крыс вводили воду очищенную по указанной схеме в эквиобъемном количестве (Таблица 5.3.10.).

Таблица 5.3.10. - Влияние «Пентафита» на продолжительность гексеналового сна у крыс при токсическом  $\text{CCl}_4$ -гепатите

Группы животных	Продолжительность гексеналового сна, мин.	
	7 сутки	14 сутки
Интактная ( $\text{H}_2\text{O}$ ), n=9	14,0±1,25	15,1±78
Контрольная ( $\text{CCl}_4 + \text{H}_2\text{O}$ ), n=10	24,5±2,00	21,6±0,91
Опытная 1 ( $\text{CCl}_4 +$ «Пентафит» 300 мг/кг), n=10	17,3±1,22*	15,7±1,17*
Опытная 2 ( $\text{CCl}_4 +$ карсил 50 мг/кг), n=10	21,1±3,53	18,7±1,70

Из таблицы 5.3.10. следует, что при введении «Пентафита» продолжительность гексеналового сна у крыс сокращается на 29 % и 27 % на 7 и 14 сутки эксперимента соответственно, что свидетельствует о стимуляции средством детоксикационной функции печени. Карсил сокращает длительность гексеналового сна на 14 %. оказывая менее выраженное действие. При тетрахлорметановом повреждении печени крыс введение «Пентафита» в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг мобилизует детоксицирующую функцию печени.

Проведено изучение влияния «Пентафита» на функциональную активность печени нелинейных крыс-самцов при хроническом токсическом гепатите, вызванном тетрахлорметаном. Эксперименты проведены на

нелинейных крысах, которых распределили на четыре группы: интактная, контрольная, опытная 1, опытная 2. Животным опытной 1 вводили «Пентафит» в дозе 300 мг/кг в течение 10 дней при  $\text{CCl}_4$  гепатите, начиная со второго дня начала эксперимента. Крысам опытной 2 вводили референтный препарат карсил, а контрольной группе животных вводили воду очищенную в эквиобъемном количестве по аналогичной схеме. На 7, 14, 21 и 28 сутки эксперимента оценивали функциональное состояние печени крыс при хроническом токсическом гепатите (Таблица 5.3.11.).

Курсовое введение «Пентафита» в дозе 300 мг/кг на фоне тетрахлорметанового гепатита оказывает защитное действие, уменьшая выраженность нарушений функционального состояния печени животных.

Таблица 5.3.11. - Влияние «Пентафита» на функциональное состояние печени крыс при хроническом токсическом  $\text{CCl}_4$ -гепатите

Основные биохимические показатели	Интактная ( $\text{H}_2\text{O}$ ), n=10	Контрольная ( $\text{CCl}_4 + \text{H}_2\text{O}$ ), n=9	Опытная 1 ( $\text{CCl}_4 +$ «Пентафит» 300 мг/кг), n=9	Опытная 2 ( $\text{CCl}_4$ + карсил 50 мг/кг), n=9
7 сутки				
АЛТ, мкмоль/л	68,0±11,00	496,0±8,10	360,1±10,21*	400,0±12,10*
АСТ, мкмоль /л	41,0±5,01	320,1±32,01	226,2±12,10*	248,3±18,21*
Тимоловая проба, ед. М.	1,36±0,19	7,28±1,12	3,78±0,30*	4,56±0,50*
$\beta$ - липопротеиды, ед.	9,0±0,25	14,7±0,40	9,6±0,30*	10,2±0,35*
Общий белок, г/л	74,5±1,11	61,2±2,20	67,8±1,90*	66,0±2,60*
Холестерин, мг%	56,0±2,00	108,0±6,50	57,0±3,30*	78,0±4,50*
Бромсульфалеиновая проба, %	2,4±0,30	12,9±0,50	8,4±0,20*	9,0±0,25*
Общий билирубин, мг%	0,7±0,03	11,4±0,40	10,5±0,63	10,8±0,60
Прямой билирубин, мг%	0,2±0,02	5,4±0,40	4,6±0,30*	4,9±0,35*
Непрямой билирубин, мг%	0,5±0,17	5,0±0,31	5,9±0,32	5,9±0,40

## Продолжение таблицы 5.3.11.

14 сутки				
АЛТ, мкмоль/л	68,0±11,00	404,1±18,00	304,3±22,10*	343,1±12,40*
АСТ, мкмоль/л	41,0±5,01	240,1±10,11	188,4±9,21*	200,1±18,51
Тимоловая проба, ед. М.	1,36±0,19	6,76±1,00	4,55±0,20	4,3±0,20*
β - липопротеиды, ед.	9,0±0,25	18,2±1,30	14,1±0,68*	15,0±0,85
Общий белок, г/л	74,5±1,11	63,3±1,02	65,5±1,22	68,0±1,50
Холестерин, мг%	56,0±2,00	123,0±11,00	87,6±5,66*	87,0±9,30*
Бромсульфалеиновая проба, %	2,4±0,30	11,6±0,80	7,3±0,42*	6,3±0,23*
Общий билирубин, мг%	0,7±0,03	4,9±0,20	3,6±0,20*	3,8±0,12*
Прямой билирубин, мг%	0,2±0,02	2,5±0,10	1,3±0,10	1,5±0,09*
Непрямой билирубин мг%	0,5±0,17	2,5±0,07	2,2±0,30	2,2±0,20
21 сутки				
АЛТ, мкмоль/л	68,0±11,00	312,3±14,12	262,2±12,00*	275,1±11,21*
АСТ, мкмоль	41,0±5,01	169,1±5,00	143,2±20,11	157,0±12,30
Тимоловая проба, ед. М.	1,36±0,19	6,80±0,10	3,21±0,06*	4,00±0,12
β- липопротеиды, ед.	9,0±0,25	15,5±0,50	12,8±0,40*	14,2±0,25
Общий белок, г/л	74,5±1,11	65,2±1,52	72,3±1,40*	71,3±1,21*
Продолжение таблицы 5.3.11.				
Холестерин, мг%	56,0±2,00	101,0±6,00	77,5±3,70*	75,0±2,50*

Бромсульфале- иновая проба, %	2,4±0,30	5,8±0,60	3,0±0,40*	3,00±0,40*
Общий билирубин, мг%	0,7±0,03	2,0±0,09	1,3±0,05*	1,5±0,10
Прямой билирубин, мг%	0,2±0,02	0,7±,004	0,5±0,04*	0,5±0,05
Непрямой билирубин, мг%	0,5±0,17	1,2±0,10	0,8±0,02*	0,7±0,07*
28 сутки				
АЛТ, мкмоль/л	68,0±11,00	282,3±24,0	150,2±10,1*	170,0±15,2*
АСТ, мкмоль/л	41,0±5,01	118,3±10,1	90,1±5,0*	102,2±8,3*
Тимоловая проба, ед. М.	1,4±0,19	3,2±0,33	1,6±0,30*	1,6±0,30*
β- липопротеиды, ед.	9,0±0,25	9,6±0,21	8,8±0,10*	9,0±0,25
Общий белок, г/л	74,5±1,1	71,5±1,6	72,1±1,2	73,0±15
Холестерин, мг%	56,0±2,00	66,3±3,10	55,9±2,8*	57,0±2,7*
Бромсульфале- иновая проба, %	2,4±0,30	-	-	-
Общий билирубин, мг%	0,7±0,03	0,9±0,04	0,8±0,07	0,8±0,05
Прямой билирубин, мг%	0,2±0,02	0,2±0,02	0,3±0,02	0,3±0,03
Непрямой билирубин, мг%	0,5±0,17	0,7±0,05	0,5±0,03*	0,520,04*

Так, на 7 сутки эксперимента у животных, получавших исследуемый экстракт, отмечалось достоверное снижение активности АЛТ, АСТ (на 27%

и 29% соответственно) по сравнению с данными у животных контрольной группы, а также установлено снижение показателей тимоловой и бромсульфалеиновой проб на 48% и 35%; концентрации холестерина - на 47% по сравнению с соответствующим контролем. Через 14 суток опыта у крыс опытной группы активность АЛТ, АСТ; содержание общего билирубина, β - липопротеидов, холестерина, показатели тимоловой и бромсульфалеиновой проб оставались ниже показателей у животных контрольной группы. На 21 сутки эксперимента содержание общего белка увеличивается до  $72,3 \pm 1,4$  г/л, приближаясь к показателю интактной группы. Значительно снижались содержания общего билирубина, прямого билирубина, непрямого билирубина на 34%, 38% и 33% соответственно по сравнению с контролем. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что при фармакотерапии токсического гепатита «Пентафитом» отчетливо снижаются в сыворотке крови животных активности ферментов – маркеров синдрома цитолиза, уменьшаются проявления синдрома холестаза. Особо следует отметить, что введение «Пентафита» крысам с повреждением печени характеризовалось снижением коэффициента ретенции бромсульфалеина, тимоловой пробы. В то время как в контрольной группе ряд показателей (АЛТ, АСТ, тимоловая проба) свидетельствовали о продолжающемся активном патологическом процессе. При этом эффективность «Пентафита» по некоторым показателям превосходила таковую у препарата сравнения карсила.

В основе установленного фармакотерапевтического эффекта указанного средства лежат способности экстракта повышать активность монооксигеназной системы печени (Таблица 5.3.12.).

Таблица 5.3.12. - Влияние «Пентафита» на состояние монооксигеназной системы печени при экспериментальном  $\text{CCl}_4$ -гепатите у крыс (7 сутки)

Группы животных	Содержание цитохрома $P_{450}$ в нмоль/мг белка	% инактивации цитохрома $P_{450}$ к 30-минутной инкубации	Количество МДА в мкМ/мл сыворотки х мин
Интактная ( $\text{H}_2\text{O}$ ), n=10	0,8±0,04	21,2±2,010	4,0±0,40
Контрольная ( $\text{CCl}_4 + \text{H}_2\text{O}$ ), n=9	0,4±0,06	58,7±1,30	5,8±0,10
Опытная 1 ( $\text{CCl}_4 + \text{«Пентафит»} 300 \text{ мг/кг}$ ), n=9	0,6±0,08*	18,1±0,90*	3,9±0,60*
Опытная 2 ( $\text{CCl}_4 + \text{карсил } 50 \text{ мг/кг}$ ), n=9	0,5±0,07*	18,1±1,10*	4,5±0,40

На 7 сутки эксперимента было установлено, что введение «Пентафита» в указанной дозе значительно повышает содержание цитохрома  $P_{450}$  в микросомах печени. Повышение на 54% ключевого фермента монооксигеназной системы, ответственного за детоксикационную функцию печени, сопровождается замедлением скорости его инактивации за счет стабилизации мембранных структур. Препарат сравнения карсил также оказывал влияние на состояние монооксигеназной системы печени при токсическом гепатите. Наряду с этим «Пентафит» снижает количество МДА в сыворотке крови крыс на 32%, что свидетельствует о его антиоксидантном действии и мембраностабилизирующей активности за

счет содержания БАВ, преимущественно фенольной природы, что подтверждается данными хемилюминесцентного исследования. Динамику изменений показателей хемилюминесценции липидов под влиянием гепатопротективного экстракта при экспериментальном тетрахлорметановом гепатите у крыс анализировали на 3, 7, 14, 21 и 28 сутки эксперимента (Таблица 5.3.13.).

Таблица 5.3.13.– Динамика изменений показателей хемилюминесценции липидов (в имп./с) под влиянием «Пентафита» при экспериментальном  $\text{CCl}_4$ -гепатите у крыс

Сроки исследования	Интактная ( $\text{H}_2\text{O}$ ), n=10	Контрольная ( $\text{CCl}_4 + \text{H}_2\text{O}$ ), n=10	Опытная 1 ( $\text{CCl}_4 + \text{«Пентафит»} 300 \text{ мг/кг}$ ), n=10
3 утки	38,0±3,81	254,0±11,60	187,0±6,51*
7 сутки	34,0±4,01	143,3±10,81	117,0±4,70*
14 сутки	40,0±3,91	134,6±16,02	83,0±8,52*
21 сутки	37,0±5,00	72,2±8,82	61,0±8,31
28 сутки	38,3±3,01	68,3±10,50	44,0±8,51

Проведенные в данной серии экспериментов исследования показали, что введение крысам 50% (v/v) масляного раствора тетрахлорметана из расчета 0,4 мл на 100,0 г массы животных 1 раз в сутки в течение первых 4 дней сопровождается резкой активацией свободнорадикального окисления липидов в печени. Из приведенных данных видно, что при введении животным высоких доз тетрахлорида углерода наблюдается закономерное ускорение свободнорадикального окисления липидов печени, которое связано, очевидно, с трансформацией  $\text{CCl}_4$  на эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов с образованием свободных радикалов ( $\text{CCl}_3^{\cdot} + \text{Cl}^{\cdot}$ ), которые инициируя процессы перекисного окисления, непосредственно

действуют на функциональные группы ферментных систем, оказывают альтерирующее влияние на биологические мембранные нарушая метаболизм в ткани печени [36, 63, 124, 223, 232]. Высокие уровни свечения липидов, обнаруженные в поздние сроки развития экспериментального гепатита, возможно, обусловлены накоплением флуоресцирующих метаболитов, образующихся при гиперлипопероксидации в печени [35, 72, 123, 151, 174]. Проведенный анализ хемилюминесценции липидов печени свидетельствует о торможении перекисных процессов в органе под влиянием «Пентафита». На 7 сутки течения экспериментального гепатита интенсивность слабого свечения липидов печени под влиянием «Пентафита» снижалась на 18% по сравнению с уровнем хемилюминесценции липидов в соответствующем контроле, на 14 сутки - на 38%, а с 21 дня наблюдения не было выявлено статистически значимой разницы по данному показателю в опытной и контрольной группе животных.

Изучено влияние «Пентафита» на динамику изменения скорости и биохимического состава желчи при экспериментальном гепатите. Эксперименты проведены на крысах, распределенных на группы: интактная, контрольная, опытная 1, опытная 2. Опытной 1 группе животных *per os* вводили «Пентафит» в установленной ранее дозе 300 мг/кг в течение семи дней при CCl<sub>4</sub> гепатите у крыс, начиная со второго дня после первого введения тетрахлорметана. Крысам опытной 2 вводили референтный препарат карсил в изоэффективной дозе 50 мг/кг по аналогичной схеме. По аналогичной схеме контрольным животным воду очищенную вводили в эквиобъемном количестве. Дополнительным контролем в этом эксперименте являлись интактные животные. Повреждение печени у крыс тетрахлорметаном сопровождается угнетением желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени. Проведенные исследования по оценке желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени свидетельствуют о торможении образования желчных кислот и подавлении

желчеотделительной функции печени у белых крыс на фоне отравления четыреххлористым углеродом (Таблицы 5.3.14. и 5.3.15.).

Таблица 5.3.14. – Динамика изменения скорости секреции желчи под влиянием «Пентафита» при экспериментальном  $\text{CCl}_4$ -гепатите у крыс

Группы животных	Скорость секреции желчи в течение 4 часов, мг/мин на 100 г массы			
	1 час	2 час	3 час	4 час
Интактная ( $\text{H}_2\text{O}$ ), n=9	5,4±0,30	5,2±0,21	5,2±0,40	5,2±0,40
7 сутки				
Контрольная ( $\text{CCl}_4$ + $\text{H}_2\text{O}$ ), n=10	4,3±0,30	4,0±0,20	3,4±0,31	3,8±0,21
Опытная 1 ( $\text{CCl}_4$ + «Пентафит» 300 мг/кг), n=10	4,8±0,1	4,8±0,1*	4,4±0,2*	4,4±0,1*
Опытная 2 ( $\text{CCl}_4$ + карсил 50 мг/кг), n=10	4,6±0,3	4,6±0,2	4,3±0,2*	4,3±0,3
14 сутки				
Контрольная ( $\text{CCl}_4$ + $\text{H}_2\text{O}$ ), n=10	4,5±0,2	4,4±0,1	3,7±0,2	3,6±0,3
Опытная 1 ( $\text{CCl}_4$ + «Пентафит» 300 мг/кг), n=10	4,8±0,2	5,1±0,2*	4,9±0,4	5,2±0,4
Опытная 2 ( $\text{CCl}_4$ + карсил 50 мг/кг), n=10	4,7±0,2	4,7±0,3	4,8±0,3	4,8±0,3

## Продолжение таблицы 5.3.14.

21 сутки				
Контрольная (CCl <sub>4</sub> + H <sub>2</sub> O), n=10	3,8±0,1	4,0±0,3	3,9±0,4	4,2±0,5
Опытная 1 (CCl <sub>4</sub> + «Пентафит» 300 мг/кг) n=8	4,5±0,2*	5,2±0,3*	5,2±0,3*	5,0±0,4
Опытная 2 (CCl <sub>4</sub> + карсил 50 мг/кг), n=10	4,7±0,2	4,8±0,3	4,8±0,3	4,8±0,2
28 сутки				
Контрольная (CCl <sub>4</sub> + H <sub>2</sub> O), n=10	4,4±0,4	4,6±0,3	4,1±0,2	4,0±0,3
Опытная 1 (CCl <sub>4</sub> + «Пентафит» 300 мг/кг), n=10	5,7±0,3*	4,6±0,4	4,9±0,1*	4,6±0,5
Опытная 2 (CCl <sub>4</sub> + карсил 50 мг/кг), n=10	4,7±0,2	4,6±0,3	4,8±0,3	4,8±0,2

Из приведенных данных следует, что курсовое введение «Пентафита» в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг на фоне тетрахлорметанового гепатита крыс оказывает желчегонное действие, стимулируя холеретическую реакцию крыс. Так, при введении «Пентафита» на 7 сутки скорость секреции желчи возрастала в среднем на 19 % по сравнению с контролем (Таблица 5.3.14.), на 14 сутки опыта возрастает в среднем на 25 %, а на 21 - 28 сутки - в среднем на 22-25 %. На этом фоне наблюдали изменение в биохимическом составе сецернируемой желчи (Таблица 5.3.15.).

Таблица 5.3.15. - Динамика изменения биохимического состава желчи под влиянием «Пентафита» при экспериментальном  $\text{CCl}_4$ -гепатите у белых крыс

Группы животных	Общее количество желчи за 1-4 ч мг/ 100 г массы	Общее количество желчных кислот мг/ 100 г массы	Билирубин мг/ 100 г массы	Холестерин мг/ 100 г массы
Интактная ( $\text{H}_2\text{O}$ ), n=10	1202,0 ± 77,00	6,1±0,50	0,10	0,11
7 сутки				
Контрольная ( $\text{CCl}_4 + \text{H}_2\text{O}$ ), n=10	930,1 ± 42,10	2,5±0,30	0,071	0,060
Опытная 1 ( $\text{CCl}_4 + \text{«Пентафит» } 300 \text{ мг/кг}$ ), n=10	1104,0 ± 98,10	3,6±0,21*	0,096	0,070
Опытная 2 ( $\text{CCl}_4 + \text{карсила } 50 \text{ мг/кг}$ ), n=10	1090,0 ± 76,20	3,4±0,31	0,089	0,068
14 сутки				
Контрольная ( $\text{CCl}_4 + \text{H}_2\text{O}$ ), n=10	972,2 ± 32,20	3,2±0,11	0,073	0,058
Опытная 1 ( $\text{CCl}_4 + \text{«Пентафит» } 300 \text{ мг/кг}$ ), n=10	1200,1 ± 87,15*	5,1±0,41*	0,108	0,080
Опытная 2 ( $\text{CCl}_4 + \text{карсила } 50 \text{ мг/кг}$ ), n=10	1170,0 ± 71,20	4,9±0,31	0,098	0,070

## Продолжение таблицы 5.3.15.

21 сутки				
Контрольная ( $\text{CCl}_4 + \text{H}_2\text{O}$ ), n=10	$954,1 \pm 20,20$	$4,4 \pm 0,33$	0,080	0,059
Опытная 1 ( $\text{CCl}_4 + \text{«Пентафит» } 300 \text{ мг/кг}$ ), n=10	$1194,0 \pm 73,00^*$	$5,1 \pm 0,21$	0,107	0,100
Опытная 2 ( $\text{CCl}_4 + \text{карсил } 50 \text{ мг/кг}$ ), n=10	$1142,1 \pm 68,00$	$5,0 \pm 0,32$	0,098	0,084
28 сутки				
Контрольная ( $\text{CCl}_4 + \text{H}_2\text{O}$ ), n=10	$1026,1 \pm 38,20$	$4,7 \pm 0,51$	0,090	0,076
Опытная 1 ( $\text{CCl}_4 + \text{«Пентафит» } 300 \text{ мг/кг}$ ), n=10	$1188,1 \pm 75,20$	$5,1 \pm 0,45$	0,098	0,084
Опытная 2 ( $\text{CCl}_4 + \text{карсил } 50 \text{ мг/кг}$ ), n=10	$1102,0 \pm 58,00$	$4,9 \pm 0,45$	0,097	0,080

В частности введение указанного средства сопровождается стимуляцией выделения желчи, синтеза желчных кислот, экскрецией билирубина и холестерина. Содержание общего количества желчи возрастало на 19%, 23%, 21% и 16%, превышая показатели контрольной группы, причем содержание холатов увеличилось на 44% и 60% на 7-14 сутки наблюдения. На фоне введения белым крысам «Пентафита» экскреция билирубина с желчью возрастала на 29% и 43% на 7 - 14 сутки наблюдения, а на 21 - 28 сутки на 25% и на 11% по сравнению с контролем. Под влиянием «Пентафита» содержание в желчи холестерина увеличилось

на 14 - 21 сутки на 38% и на 70% соответственно по сравнению с контролем (Таблица 5.3.15.). Препарат сравнения карсил оказывал менее выраженное действие на процессы желчеобразования и желчевыделения по сравнению с «Пентафитом».

Патоморфологическими исследованиями на 7 сутки развития токсического гепатита в группе животных на фоне введения «Пентафита» находили в печени изменения в виде полнокровия центральных вен. Расширенными были капилляры и синусоиды, а также наблюдали явления выраженной гидропической и зернистой дистрофии в центре долек и на периферийных участках. В контроле, при отсутствии лечения, были резко выражены альтеративные процессы, в тканях органа обнаруживали обширные участки некроза, заполненные круглоклеточными элементами (Рисунок 5.3.9.). В опыте, на фоне фармакотерапии «Пентафитом», клеточная инфильтрация была выражена в меньшей степени и наблюдалась лишь вокруг сосудов. Гликоген в печени у контрольных животных выявить не удавалось, а в опыте его выявляли в 3. Содержание ДНК в печени крыс, получавших данный экстракт, также было выше, чем в контроле, что может свидетельствовать об активации внутриклеточной регенерации. Резкое снижение активности сукцинатдегидрогеназы обнаруживали в животных контрольной группы, особенно в очагах некроза, некробиоза и дистрофически измененных участках. Активность кислой фосфатазы в печени была намного выше, чем в органах крыс опытной группы. В контроле, у животных находили явления крупно- и среднекапельной жировой дистрофии, а в опыте жировая дистрофия выявлялась у 2-3 животных. Причем, капли жира были мелкими в виде пыли и чаще в зонах, прилегающих лишь к центру долек.

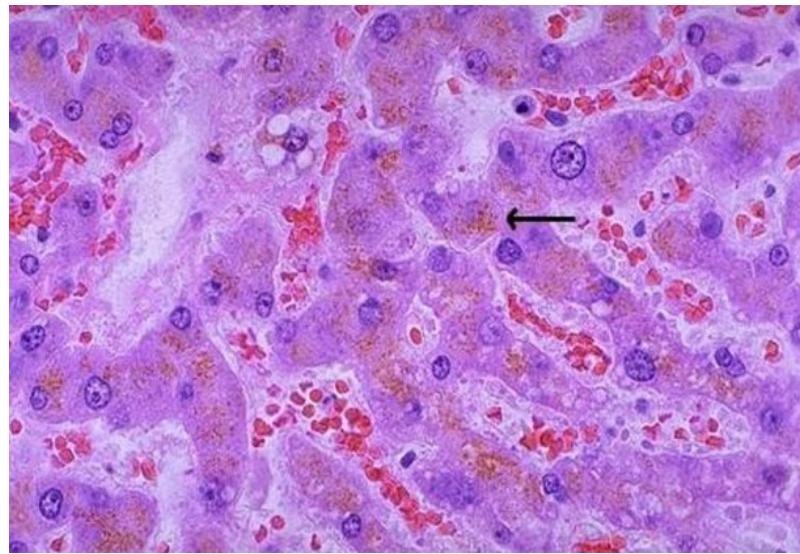


Рисунок 5.3.9 – Контрольная группа (7 сутки), окраска гематоксилином и эозином, увеличение х 400.

На 14 сутки развития токсического гепатита в печени у животных контрольной группы еще сохранялись выраженные гемодинамические нарушения, альтеративные изменения с участками некроза и некробиоза, явлениями зернистой, гидропической дистрофии. Наблюдали дискомплексацию балочного строения долек, находили круглоклеточные инфильтраты в паренхиме органа; в центре долек обнаруживали очаги крупнокапельной жировой дистрофии. Содержание ДНК и гликогена было меньшим, чем в опыте; активность сукцинатдегидрогеназы оставалась еще сниженной. В опыте, на фоне фармакотерапии «Пентафитом» отмечали еще расширенные капилляры, несмотря на то, что в большинстве случаев наблюдали уже нормализацию балочного строения долек. Очаги клеточной инфильтрации обнаруживали по ходу сосудов; в 2 случаях были отмечены явления очаговой дистрофии печени по типу «мутного» набухания. Характерным в гистологической картине печени данной группы крыс было наличие множества гипертрофированных и двуядерных клеток (Рисунок 5.3.10.). Гликоген находили в печени во всех случаях и содержание его было даже выше, чем в органах у интактных животных.

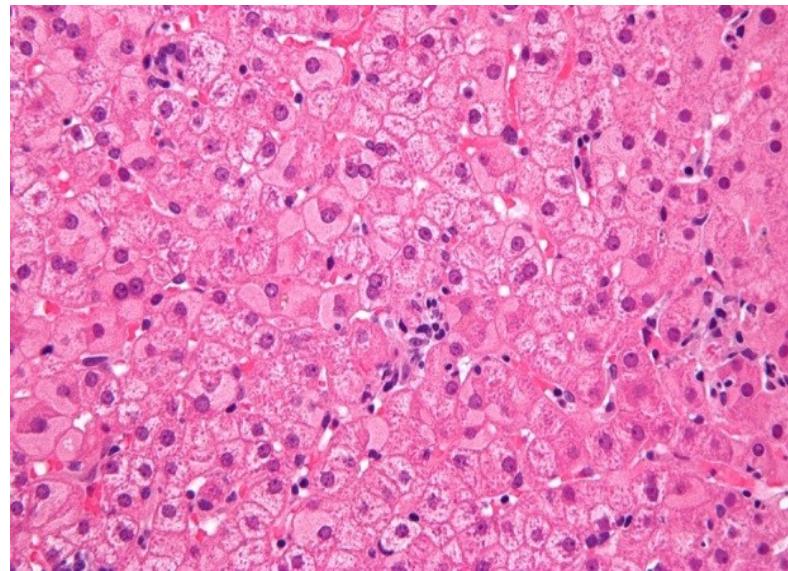


Рисунок 5.3.10. - Двуядерные и гипертрофированные гепатоциты в печени белых крыс при фармакотерапии «Пентафитом» экспериментального тетрахлорметанового гепатита. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение х 200 (14 сутки).

На 21 сутки наблюдения в контроле обнаруживали полнокровие сосудов в печени, явления зернистой дистрофии, а также клеточную инфильтрацию по ходу сосудов и непосредственно в паренхиме органа. В просвете капилляров просматриваются набухшие клетки Купфера. Однако, выраженных признаков жировой инфильтрации не было выявлено. В небольшом количестве на срезах печени встречали гипертрофированные и двуядерные клетки. В опыте, у крыс на фоне введения «Пентафита» гепатоциты располагались более упорядоченно, образуя радиально располагающиеся печеночные балки. Незначительная клеточная инфильтрация была выявлена по ходу сосудов. Гликоген находили во всех случаях, окраской суданом черным «Б» не было обнаружено содержание жира в клетках. Активность кислой фосфатазы была ниже, чем в печени контрольных крыс, а активность сукцинатдегидрогеназы – близкой к норме.

На 28 сутки течения экспериментального гепатита в печени у животных контрольной группы наблюдали еще признаки дискомплексации

печеночных балок, явления зернистой дистрофии; встречали множество узелковых инфильтратов как в паренхиме органа, так и по ходу сосудов, увеличение гипертрофированных гепатоцитов с темноокрашенными ядрами. В очагах дистрофически измененных клеток находили гликоген – в 2 случаях и умеренную жировую инфильтрацию органа. В группе крыс, при фармакотерапии «Пентафитом», структура печени мало отличалась от строения органа у интактных крыс. Активность ферментов практически соответствовала уровням у интактных животных.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что «Пентафит» при курсовом его введении животным оказывает выраженное антигепатоксическое и гепатопротективное влияние. Под его влиянием с ранних сроков повреждения печени снижается активность ферментов, уменьшается выраженность воспалительной реакции, угнетается перекисное окисление липидов и другие изменения, которые в совокупности приводят к уменьшению тяжести патологического процесса, выраженному ускорению восстановления печени.

#### 5.4. Исследование гепатопротекторной эффективности «Пентафита» при D-галактозаминовом гепатите

Острое поражение печени вызывали у крыс путем однократного внутрибрюшинного введения D-галактозамина гидрохлорида в дозе 1,0 г/кг массы животного. Определение фармакотерапевтической эффективности «Пентафита» проводили при его внутрижелудочном (1 раз в день) курсовом применении в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг в течение 14 дней (Таблица 5.4.16.).

Таблица 5.4.16. - Динамика изменения основных биохимических показателей в сыворотке крови под влиянием «Пентафита» при D – галактозаминовом гепатите у крыс

Основные биохимические показатели	Интактная ( $H_2O$ ), n=8	Контрольная (D – галактозамин + $H_2O$ ), n=8	Опытная 1 (D – галактозамин + «Пентафит», 300 мг/кг), n=8	Опытная 2 (D – галактозамин + карсил50 мг/кг), n=8
3 сутки				
АЛТ, мкмоль/л	68,0±11,00	415,0±27,22	350,7±29,1	370,1±25,0
АСТ, мкмоль/л	41,0±5,01	268,0±16,0	163,2±2,4*	187,1±30,1*
Тимоловая проба, ед. М.	1,4±0,19	5,77±0,31	2,50±0,19*	3,00±0,20*
В-липопротеиды, ед.	9,0±0,25	17,4±0,31	18,3±1,36	18,00±1,20
Общий белок, г/л	74,5±1,11	67,6±1,80	65,5±0,80	66,0±1,10
Холестерин, мг%	51,0±2,02	120,0±3,00	100,0±2,50*	107,0±2,00*
Общий билирубин, мг%	0,7±0,03	2,80±0,20	2,80±0,35	2,80±0,03

## Продолжение таблицы 5.4.16.

Прямой билирубин, мг%	0,2±0,02	1,70±0,05	1,75±0,25	1,74±0,030
Непрямой билирубин, мг%	0,5±0,01	1,10±0,21	1,05±0,10	1,15±0,28
7 сутки				
АЛТ, МКМОЛЬ/л	68,0±11,00	380,3±18,10	329,2±14,21	350,2±15,00
АСТ, МКМОЛЬ/л	41,0±5,01	158,2±5,30	87,2±6,30*	110,3±6,00*
Тимоловая проба, ед. М.	1,4±0,19	2,5±0,29	1,8±0,02*	2,0±0,25*
В- липопротеиды, ед.	9,0±0,25	18,8±1,41	12,5±1,49*	15,0±1,54
Общий белок, г/л	74,5±1,11	66,5±2,90	76,0±1,60*	77,0±2,10*
Холестерин, мг%	51,0±2,02	95,0±1,01	58,0±1,30*	77,0±1,20*
Общий билирубин, мг%	0,7±0,03	6,2±0,29	4,2±0,28*	5,0±0,31
Прямой билирубин, мг%	0,2±0,02	3,5±0,25	2,5±0,12*	2,8±0,21*

## Продолжение таблицы 5.4.16.

Непрямой билирубин, мг%	0,5±0,01	2,7±0,05	2,0±0,17*	2,3±0,14
14 сутки				
АЛТ, мкмоль/л	68,0±11,00	273,5±5,02	127,1±8,30*	139,2±9,00*
АСТ, мкмоль/л	41,0±5,01	90,1±5,00	70,1±6,10*	75,2±7,20*
Тимоловая проба, ед. М.	1,4±0,19	2,4±0,12	1,8±0,03*	2,0±0,09*
В- липопротеиды, ед.	9,0±0,25	11,9±0,54	10,1±0,40	10,5±0,60
Общий белок, г/л	74,5±1,11	76,7±1,20	80,7±2,20	82,0±2,10
Холестерин, мг%	51,0±2,02	68,0±2,00	57,0±0,87*	62,8±0,98*
Общий билирубин, мг%	0,7±0,03	4,8±0,33	3,2±0,23*	3,7±0,27*
Прямой билирубин, мг%	0,2±0,02	2,7±0,29	1,9±0,10*	2,3±0,18
Непрямой билирубин, мг%	0,5±0,01	2,1±0,17	1,3±0,15*	1,8±0,18*

Эксперименты проведены на крысах-самцах, которых разделили на группы: интактная, контрольная, опытная 1, опытная. Животным опытной 1 внутрижелудочно вводили «Пентафит» в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг в течение 14 дней. Крысам опытной 2 вводили референтный препарат карсил в изоэффективной дозе 50 мг/кг по той же схеме введения. Контрольной группе животных вводили воду очищенную в эквиобъемном количестве по представленной схеме. Дополнительным контролем являлись животные интактной группы.

Введение D-галактозамина животным сопровождалось серьезными структурно-метаболическими нарушениями в печени животных. Результаты проведенных исследований показали, что в течение первых 7 дней у животных контрольной и опытной групп наблюдали снижение двигательной активности. К концу срока наблюдения потеря массы в контроле составила 15,2%, а в опыте на фоне фармакотерапии «Пентафитом» - 10,3%. Его применение в опытной группе животных сопровождалось благоприятным влиянием на течение D-галактозаминового гепатита. Из данных, приведенных в таблице 4.4.8, следует, что применение «Пентафита» в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг и карсила в изоэффективной дозе 50 мг/кг при D-галактозаминовом поражении печени у крыс способствует восстановлению функционального состояния органа. В частности, закономерные позитивные изменения при фармакотерапии «Пентафитом» и карсилом были отмечены с 7 суток наблюдения и прослеживались до конца срока наблюдения. Причем, судя по полученным данным, «Пентафит» в равной степени угнетает развитие явлений цитолиза и холестаза, благодаря этому, очевидно, обеспечивается надежная фармакотерапевтическая эффективность «Пентафита». В таблице 4.4.8 было показано, что при введении «Пентафита» активность АЛТ на 3 и 7 сутки опыта снижается на 16% и

13% соответственно, а к 14 дню - на 53% по сравнению с контролем. Отмечается значимое снижение активности АСТ на 39% - к 3 суткам, в 1,8 раза - к 7 суткам, а к 14 суткам - на 22%. Тимоловая проба уменьшалась в 2,3 раза к 3 суткам, и в 1,3 раза - к 14 суткам по сравнению с контрольной группой. У опытных животных показатели содержания  $\beta$ -липопротеидов и холестерина к 14 дню эксперимента приближалось к данным у интактной группы. Показатели общего и прямого билирубина при введении «Пентафита» к 7 дню снижались на 30%, а к 14 дню - на 33%, а непрямой билирубин снижался соответственно на 26% и 38% по сравнению с контрольной группой. Введение животным карсила характеризовалось аналогичной тенденцией, но менее выраженным действием. Полученные результаты указывают, что «Пентафит» при D – галактозаминовом гепатите улучшает биохимические показатели цитолитического, мезенхимально-воспалительного синдромов. При этом, эффективность «Пентафита» по ряду показателей была сопоставима с таковой у препарата сравнения карсила.

Можно отметить, что введение «Пентафита» в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг при повреждении печени у крыс характеризуется выраженной позитивной динамикой в инволюции патологического процесса при отравлении животных D – галактозамином. Выраженная способность «Пентафита» повышать дезинтоксикационную функцию печени связана со стабилизацией мембранных образований гепатоцитов. Благодаря этим особенностям в действии «Пентафита» обусловливается более раннее восстановление функционального состояния печени и предотвращаются глубокие деструктивные нарушения в структуре печени.

### 5.5. Изучение стресспротективной активности «Пентафита»

Дополнительно проведены эксперименты по изучению стресспротективной активности «Пентафита» в условиях острого эмоционального стресса.

Предварительно крыс распределили на группы: интактная, контрольная, опытная 1, опытная 2. Опытной 1 группе вводили *per os* «Пентафит» в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7 дней предварительно и за один час до стрессорного воздействия. Крысам 2 опытной группы вводили карсил по указанной схеме. В контроле животным вводили в эквиобъемном количестве воду очищенную по той же схеме. Крысы интактной группы служили дополнительным контролем. Животных всех групп, кроме интактной, лишали корма, воды и подстилки за сутки до иммобилизации. Результаты исследования представлены в Таблице 5.5.17.

Введение «Пентафита» в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг в течение 7 дней на фоне 24-иммобилизации оказывает стресспротективное действие.

Таблица 5.5.17. Влияние «Пентафита» на степень гипертрофии надпочечников, инволюцию иммунокомпетентных органов, индекс Паулса у белых крыс на фоне эмоционального стресса

Показатели	Группы животных			
	Интактная, n=10	Контрольная (стресс + H <sub>2</sub> O), n=10	Опытная 1 (стресс + «Пентафит» 300 мг/кг), n=10	Опытная 2 стресс + карсил 50 мг/кг), n=10
Масса (мг/100г) надпочечников	30,7±2,08	57,2±3,21	45,2±1,60*	52,3±3,00
Масса (мг/100г) тимуса	140,5±8,42	110,0±4,00	129,8±5,40*	120,4±5,60*
Масса (мг/100г) селезенки	455,3±10,45	342,0±13,20	415,3±9,20*	390,6±20,22
ИП для кровоизлияний	-	6,0	3,5	4,8
ИП для эрозий	-	3,0	1,0	1,4
ИП для язв	-	1,2	0,01	0,1

Как следует из таблицы 5.5.17. курсовое введение «Пентафита» сопровождается уменьшением выраженности признаков стресс-реакции: гипертрофия надпочечников у крыс, получавших экстракт, была меньше на 21%, чем в контроле; масса тимуса на 17% и селезенки-на 21% соответственно больше, чем у крыс контрольной группы. Наряду с этим

испытуемые средства оказывали гастропротективное действие, уменьшая выраженность язвенных повреждений слизистой оболочки животных, о чем свидетельствует уменьшение индекса Паулса для точечных кровоизлияний и эрозий. У крыс, получавших «Пентафит», полосовидных язв не было отмечено, тогда как в контрольной группе наблюдали у 80% животных.

По результатам проведенных исследований установлено, что «Пентафит» при курсовом введении в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг оказывает стресспротективное действие при эмоциональном стрессе, препятствуя развитию признаков триады Селье.

Таким образом, введение *per os* «Пентафита» в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг крысам с повреждениями печени оказывает антигепатотоксическое, антиоксидантное, желчегонное, мембраностабилизирующее действия, превосходящие по ряду показателей эффект препарата сравнения карсила. Фармакотерапевтическое влияние «Пентафита» при повреждениях печени обусловлено наличием в нем комплекса биологически активных веществ, прежде всего соединений фенольной природы. Благодаря их доминирующему содержанию в экстракте обеспечивается ингибирующее действие «Пентафита» на свободнорадикальное окисление липидов, стабилизацию биологических мембран гепатоцитов, ограничивается развитие синдрома цитолиза, уменьшаются явления диспротеинемии, воспалительной реакции и предотвращаются глубокие деструктивные нарушения в печени, что согласуется с данными литературы [90, 118, 145, 329]. В специальных опытах установлено, что изучаемое средство обладает стресспротективной активностью и повышает неспецифическую резистентность организма. Полученные результаты исследований аргументируют целесообразность применения «Пентафита», содержащего комплекс биологически активных веществ, включая соединения фенольной природы, в профилактике и комплексном лечении заболеваний печени.

## **ГЛАВА 6. ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ «ГЕКСАФИТА» ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ОРГАНОВ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КОМПЛЕКСА ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

К числу распространенных заболеваний гастродуоденальной зоны относят холецистит. При воспалительных процессах в желчном пузыре развиваются органические и функциональные изменения в печени [49, 80, 153, 195, 235]. Заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей имеют характер хронического течения с сезонными обострениями. В этой связи для профилактики и лечения целесообразно применение лекарственных средств растительного происхождения [50, 76, 118, 144, 145, 147, 184, 210, 242, 246, 247].

### **6.1. Определение острой токсичности «Гексафита»**

Предварительно проводили оценку острой токсичности «Гексафита» по методу Кербера на белых беспородных мышах-самцах при введении *per os* в виде водного раствора в диапазоне доз 25 мг/кг - 1000 мг/кг. Установлено, что введение «Гексафита» в указанных дозах мышам не приводит к их гибели на протяжении всего периода наблюдения (14 суток). При введении его высоких доз (800 мг/кг - 1000 мг/кг) отмечали ограничение двигательной активности, отказ от корма, учащенное мочеиспускание в первые часы после введения, а к 18-20 часам вечера их поведение и внешний вид не отличались от интактных животных. Таким образом, полученные данные позволяют отнести «Гексафит» к малотоксичным веществам по действующей классификации.

## 6.2 Определение экспериментально-терапевтической дозы «Гексафита»

Изучение влияния «Гексафита» на желчегонную функцию печени интактных крыс-самцов проводили при его однократном введении в дозах 150 мг/кг, 200 мг/кг, 250 мг/кг, 300 мг/кг. Предварительно крыс разделили на группы по 10 крыс в каждой: контрольная, опытная 1, опытная 2, опытная 3, опытная 4, опытная 5. Крысам опытной 1 вводили *per os* «Гексафит» в дозе 150 мг/кг однократно, опытной 2 – 200 мг/кг, опытной 3 – 250 мг/кг, опытной 4 – 300 мг/кг. Крысам опытной 5 вводили референтный препарат аллохол в изоэффективной дозе 250 мг/кг по аналогичной схеме. Контрольной группе животных вводили в эквиобъемном количестве воду очищенную по той же схеме. Полученные данные приведены в таблице 6.2.18.

Введение крысам «Гексафита» в дозе 100 мг/кг не оказывает существенного влияния на скорость секреции желчи, в то время как при его введении в более высоких дозах наблюдается достоверный дозозависимый желчегонный эффект. При введении «Гексафита» в дозах 200 мг/кг, 250 мг/кг и 300 мг/кг крысам возрастает скорость секреции желчи, что свидетельствует о желчегонной активности изучаемого средства. На фоне введения «Гексафита» в дозах 200 мг/кг и 250 мг/кг скорость секреции желчи возрастила соответственно через 2 часа на 46 % и 78%, через 3 ч – на 64 % и 200 %, через 4 ч – на 37 % и 55%, через 5 ч – на 27 % и 45% удерживалась в течение 4-5 часов. При дальнейшем увеличении дозы испытуемого средства нарастания желчегонного эффекта не отмечалось. При этом эффективность «Гексафита» в дозах 200-300 мг/кг превосходила таковую у препарата сравнения.

Таблица 6.2.18. - Влияние «Гексафита» на скорость секреции желчи у интактных крыс

Группы животных	Скорость секреции желчи в мг/мин на 100,0 г					
	1 ч.	2 ч.	3 ч.	4 ч.	5 ч.	6 ч.
Контрольная (H <sub>2</sub> O), n=8	2,6±0,21	2,8±0,10	2,5±0,10	2,7±0,21	2,2±0,20	1,8±0,20
Опытная 1 ( <b>«Гексафит» 150</b> мг/кг), n=10	2,7±0,21	3,2±0,31	3,2±0,20	3,3±0,10	2,5±0,21	2,0±0,10
Опытная 2 ( <b>«Гексафит» 200</b> мг/кг), n=10	2,7±0,31	4,1±0,30*	4,1±0,20*	3,7±0,30*	2,8±0,30*	2,2±0,20
Опытная 3 ( <b>«Гексафит» 250</b> мг/кг), n=10	2,6±0,32	5,0±0,40*	5,0±0,30*	4,2±0,21*	3,2±0,22*	2,5±0,10
Опытная 4 ( <b>«Гексафит» 300</b> мг/кг), n=10	2,7±0,41	4,4±0,40*	4,4±0,42*	3,4±0,30*	2,7±0,41*	2,4±0,31
Опытная 5 (аллохол 250 мг/кг), n=10	2,7±0,21	4,1±0,30*	4,3±0,20*	3,8±0,30*	2,9±0,41*	2,2±0,21

Учитывая, что желчегонная активность «Гексафита» в дозах 250 мг/кг и 300 мг/кг была аналогичной, все последующие эксперименты проведены с использованием экспериментально-терапевтической дозы – 250 мг/кг.

### 6.3. Исследование желчегонной активности «Гексафита»

Фармакологическое исследование желчегонной активности экстракта проводили на интактных крысах в сравнении с препаратом аллохол (Таблицах 6.3.19. - 6.3.22.). Эксперименты проведены на белых крысах, которые были распределены на группы: контрольная, опытная 1, опытная 2. Опытной 1 вводили «Гексафит» per os в виде водного раствора в экспериментально-терапевтической дозе 250 мг/кг; опытной 2 – аллохол в изоэффективной дозе 250 мг/кг, контрольной группе крыс – воду очищенную в эквиобъемном количестве и по аналогичной схеме (Таблица 6.3.19.).

Таблица 6.3.19. - Влияние «Гексафита» на холеретическую реакцию у интактных животных

Группы животных	Количество выделенной желчи в мг/100,0 г				Всего выделено желчи за 4 часа в мг/100,0 г
	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	
Контрольная ( $H_2O$ ), n=10	168	150	162	132	612
Опытная 1 «Гексафит» 250 мг/кг), n=10	300	300	252	192	1044
Опытная 2 (аллохол 250 мг/кг), n=9	246	258	228	174	906

На основании данных, представленных в таблице 6.3.19, введение «Гексафита» сопровождается возрастанием секреции желчи. Препарат

сравнения аллохол оказывал менее выраженное желчегонное действие. Наблюдаемая выраженная холеретическая реакция у животных сопровождалась изменениями в содержании главнейших компонентов желчи – желчных кислот, холестерина и билирубина (Таблицы 6.3.20. - 6.3.22.).

Таблица 6.3.20. - Влияние «Гексафита» на биохимический состав желчи холеретическую у интактных крыс

Группы животных	Содержание желчных кислот за 1 час в мг/100,0 г				Всего за 4 часа в мг/100,0 г
	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	
Контрольная ( $H_2O$ ), n=10	1,51	1,23	1,30	1,01	5,05
Опытная 1 «Гексафит» 250 мг/кг), n=10	3,09	2,76	2,14	1,54	9,53
Опытная 2 аллохол 250 мг/кг), n=9	2,58	2,37	1,94	1,40	8,29

На фоне введения «Гексафита» повышалось содержание в секретируемой желчи желчных кислот (Таблица 6.3.20.), а препарат сравнения аллохол оказывал менее выраженное действие.

Таблица 6.3.21 - Влияние «Гексафита» на содержание общего холестерина в желчи у интактных крыс

Группы животных	Содержание холестерина за 1 час в мг/100,0 г				Всего за 4 часа в мг/100,0 г
	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	
Контрольная (H <sub>2</sub> O), n=10	0,020	0,016	0,019	0,011	0,066
Опытная 1 «Гексафит» 250 мг/кг), n=10	0,036	0,042	0,045	0,023	0,146
Опытная 2 (аллохол 250 мг/кг), n=9	0,044	0,036	0,027	0,015	0,122

Как показано в Таблице 6.3.21., при введении «Гексафита» повышалось содержание в секретируемой желчи холестерина, в то время как препарат сравнения аллохол оказывал менее выраженное желчегонное действие.

Таблица 6.3.22. - Влияние «Гексафита» на содержание билирубина в желчи у интактных крыс

Группы животных	Содержание билирубина за 1 час в мг/100,0 г				Всего за 4 часа в мг/100,0 г
	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	
Контрольная (H <sub>2</sub> O), n=10	0,018	0,015	0,015	0,013	0,061
Опытная 1 «Гексафит» 250 мг/кг), n=10	0,033	0,030	0,030	0,023	0,116
Опытная 2 (аллохол 250 мг/кг), n=9	0,027	0,025	0,026	0,017	0,095

На фоне введения «Гексафита» повышается содержание в секреции желчи билирубина (Таблица 6.3.22.). В целом, данные проведенных исследований свидетельствуют о выраженной желчегонной активности «Гексафита» в экспериментально-терапевтической дозе 250 мг/кг, которое сопоставимо с эффектом аллохола в опытах на интактных крысах.

#### 6.4. Изучение желчегонной активности «Гексафита» в условиях экспериментального холецистита у морских свинок

Изучено влияние «Гексафита» в экспериментально-терапевтической дозе 250 мг/кг на течение экспериментального холецистита (Таблица 6.4.22.). Предварительно морские свинки были распределены на группы: интактная; контрольная, опытная 1; опытная 2. «Гексафит» вводили *per os* морским свинкам в экспериментально-терапевтической дозе 250 мг/кг 1 раз в сутки в течение 10 дней с лечебно-профилактической целью, начиная со второго дня после инъекции  $H_2O_2$ . В качестве препарата сравнения использовали растительный препарат аллохол в дозе 250 мг/кг. Контрольной группе морских свинок вводили воду очищенную в соответствующем объеме по указанной схеме.

Таблица 6.4.23. - Динамика изменения скорости секреции желчи под влиянием «Гексафита» при экспериментальном холецистите у морских свинок

Группы животных	Скорость секреции желчи, мг/ мин х 100г			
	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
Интактные свинки, n=8	5,2±0,40	5,4±0,32	5,0±0,20	5,1±0,41
Контрольная ( $H_2O_2 + H_2O$ ), n=8	4,3±0,11	4,0±0,20	5,0±0,21	5,2±0,42
Опытная 1 ( $H_2O_2 +$ «Гексафит» 250 мг/кг), n=10	5,4±0,22*	5,9±0,30*	6,1±0,30*	5,0±0,51
Опытная 2 ( $H_2O_2 +$ аллохол 250 мг/кг), n=10	4,6±0,31	5,0±0,21*	5,3±0,60*	5,0±0,30

Под влиянием «Гексафита» ускорялось желчеотделение у морских свинок на 3 сутки эксперимента на 25,0%, 7 сутки – на 47,5%, 14 сутки – на 22,0% (Таблица 6.4.23.). Аллохол оказывал менее выраженное влияние на скорость холереза у морских свинок. Под влиянием изучаемого средства повышалось содержание в выделенной желчи желчных кислот на 35 - 61% по сравнению с их уровнем в контроле. При введении аллохола также было отмечено повышение желчных кислот в отделяемой желчи.

На 3 сутки наблюдения при патоморфологических исследованиях желчного пузыря в контроле и опытных группах животных при введении «Гексафита» и аллохола не удалось выявить особо значимых различий. В слизистом и подслизистом слоях желчного пузыря наблюдали кровенаполнение сосудов, признаки инфильтрации полиморфно-ядерными лейкоцитами, обнаруживали отечность, утолщение и разволокнение слоев стенки желчного пузыря. Покровный эпителий желчного пузыря был дистрофически измененным, границы между призматическими клетками были расплывчатыми, а цитоплазма клеток была окрашена в сине-серый цвет. Не просматривались гранулы и вакуоли, характерные для эпителия в норме. В поле зрения иногда встречали пикнотически измененные и интенсивно окрашенные в сине-серый цвет клетки или клетки в виде просветлённых шаров. Была выявлена интенсивная окраска мукоидного секрета. На 7 сутки экспериментального холецистита морфологическая картина желчного пузыря в контрольной группе и у животных, на фоне введения «Гексафита» четко различалась. Следует отметить, что при курсовом введения «Гексафита» в указанной дозе отмечали неравномерное утолщение слизистой оболочки, менее выраженную её инфильтрацию лейкоцитами. Эпителиальный пласт не был подвержен грубым деструктивным изменениям в отличие от данных в контроле, наблюдали небольшой отек. На 14 сутки при фармакотерапии «Гексафитом» уже мало заметны инфильтрация лейкоцитами и отек слоев стенки желчного пузыря

(Рисунок 6.4.11.) по сравнению с сохраняющимися реакциями отека и инфильтрации форменными элементами крови стенки пузыря в контроле. В инфильтратах преобладающими клетками были фибробласты. В подслизистом слое находили железистые клетки, которые дают положительную реакцию на кислые и нейтральные мукополисахариды.

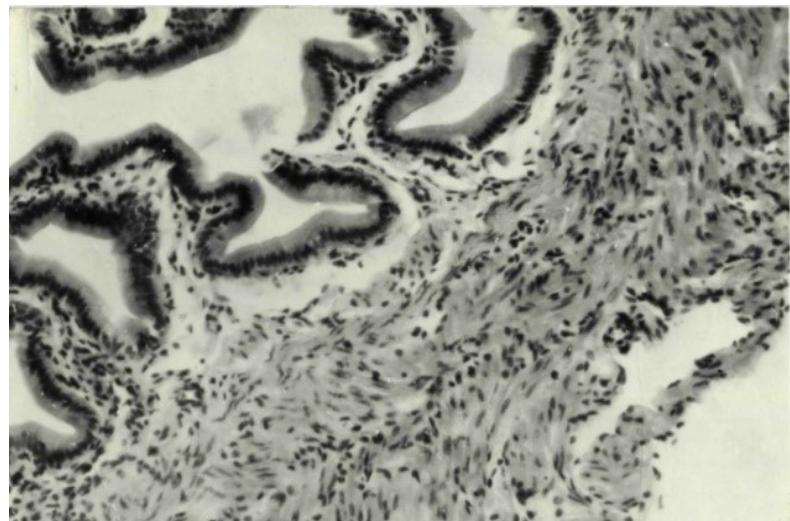


Рисунок 6.4.11 - Экспериментальный холецистит. Морская свинка (опытная 1) на фоне фармакотерапии «Гексафитом» на 14 сутки наблюдения. Увеличение 7 x 3,5.

На 21 сутки эксперимента морфологическая картина желчного пузыря у морских свинок, получавших «Гексафит» не отличалась от картины у животных интактной группы. В ряде случаев в подслизистом слое находили признаки очагового огрубения волокон соединительной ткани, гистохимически выявлялись мукополисахариды. К этому сроку наблюдения у животных контрольной группы находили оставшиеся в нижележащих

слоях стенки желчного пузыря очаги инфильтратов и полнокровие сосудов в серозной оболочке (Рисунок 6.4.12).

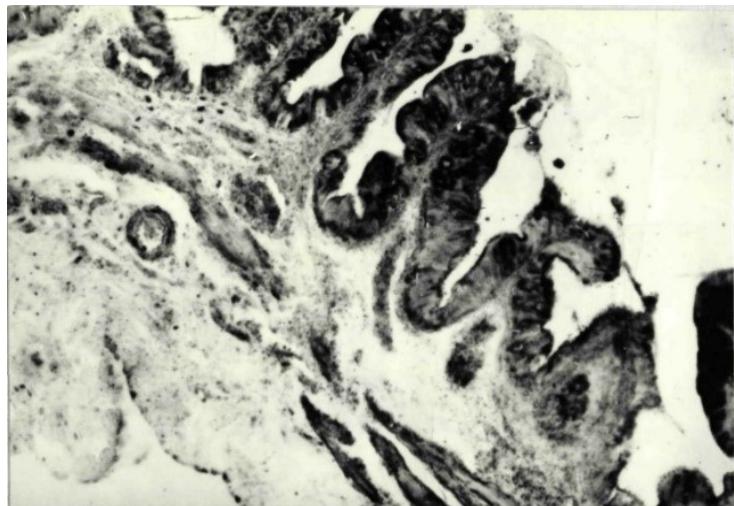


Рисунок 6.4.12 - Экспериментальный холецистит. Морская свинка (контрольная группа) на 21 сутки наблюдения. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 7x20.

Экспериментальная фармакотерапия «Гексафитом» повреждений желчного пузыря и его протоков у лабораторных животных сопровождается ранним восстановлением его морфофункционального состояния. Установленный эффект «Гексафита» при экспериментальном холецистите обусловлен наличием в нем, прежде всего, веществ фенольной природы. Благодаря их содержанию обеспечивается ускорение холереза и восстановление структуры органа. По степени выраженности фармакотерапевтического эффекта «Гексафит» превосходит аллохол при данном виде патологического процесса.

## 6.5. Исследование гепатопротективной эффективности «Гексафита» при тетрахлорметановом гепатите у белых крыс

Изучено влияние «Гексафита» в экспериментально-терапевтической дозе 250 мг/кг на течение экспериментального гепатита у белых крыс, вызванного введением четыреххлористого углерода. Экспериментальное повреждение печени вызывали введением крысам *per os* 50 % масляного раствора  $\text{CCl}_4$  в объеме 0,4 мл/100 г массы крысы один раз в сутки в течение четырех дней. Фармакотерапевтическую эффективность «Гексафита» определяли при его курсовом применении *per os* 1 раз в день в виде водного раствора в экспериментально-терапевтической дозе 250 мг/кг в течение 10 дней, начиная со второго дня после 1 введения повреждающего агента. Перед началом эксперимента крыс разделили на группы: интактная, контрольная, опытная 1, опытная 2. Животным опытной 1 вводили *per os* «Гексафит» в дозе 250 мг/кг 1 раз в сутки в течение 10 дней, начиная со второго дня после 1 введения  $\text{CCl}_4$ . Крысам опытной 2 вводили аллохол в дозе 250 мг/кг по аналогичной схеме. Контрольным животным вводили в эквиобъемном количестве воду очищенную по этой же схеме. Животные интактной группы служили дополнительным контролем. Данные, характеризующие динамику изменения биохимических показателей в сыворотке крови под влиянием курсового введения «Гексафита» при токсическом гепатите у крыс на 7, 14, 21 и 28 сутки эксперимента, приведены в Таблице 6.5.24.

Таблица 6.5.24. - Динамика изменения биохимических показателей в сыворотке крови под влиянием «Гексафита» при экспериментальном  $\text{CCl}_4$ -гепатите у крыс

№	Основные биохимические показатели	Интактная ( $\text{H}_2\text{O}$ ), n=9	Контрольная ( $\text{CCl}_4 + \text{H}_2\text{O}$ ), n=10	Опытная 1 ( $\text{CCl}_4 +$ «Гексафит» 250 мг/кг), n=10	Опытная 2 ( $\text{CCl}_4 +$ аллохол 250 мг/1кг), n=10
7 сутки					
1.	АЛТ, мкмоль/л	68,0±11,00	496,2±8,30	340,0±7,20*	380,7±10,21
2.	АСТ, мкмоль/л	41,0±5,01	318,0±22,10	248,1±14,20*	256,3±21,00*
3.	Общий белок, г/л	74,5±1,11	61,2±2,21	70,4±1,30*	71,2±1,50*
4.	Тимоловая проба, ед.М.	1,4±0,19	7,68±0,13	5,80±0,70	6,00±0,10
5.	β-липопротеиды, ед.	0,9±0,02	1,47±0,04	0,99±0,04*	1,20±0,04*
6.	Холестерин, мг%	56,0±2,00	35,0±2,01	64,0±3,01*	60,0±3,00*
7.	Щелочная фосфатаза, ед.	144,0 ± 10,02	290,0±7,50	248,0±13,00*	2400±12,00*
8.	Общий билирубин, мг%	0,5±0,03	11,2±0,67	8,68±0,26*	8,9±0,4*
9.	Прямой билирубин, мг%	0,2±0,02	6,2±0,46	5,04±0,35*	5,9±0,4*
10.	Непрямой билирубин, мг%	0,3±0,04	5,00±0,31	3,64±0,12*	4,0±0,3
14 сутки					
1.	АЛТ, мкмоль/л	68,0±11,00	404,0±18,31	285,3±8,20*	300,0±22,21

## Продолжение таблицы 6.5.24.

2.	АСТ, мкмоль/л	41,0±5,01	240,2±13,51	173,1±11,40*	193,2±14,21
3.	Общий белок, г/л	74,5±1,11	63,3±0,82	68,0±1,70*	70,0±1,50*
4.	Тимоловая проба, ед.М.	1,4±0,19	6,76±1,07	3,5±0,25*	4,1±0,45*
5.	β — липопротеи- ды, ед.	0,9±0,02	1,8±0,13	1,2±0,04*	1,4±0,09*
6.	Холестерин, мг%	56,0±2,00	123,0±10,00	64,0±3,02*	82,0±5,01*
7.	Щелочная фосфатаза, ед.	144,0±10, 02	270,0±16,06	162,0±10,03*	185,0±13,00*
8.	Общий билирубин, мг%	0,5±0,03	5,0±0,16	4,1±0,16*	4,2±0,14
9.	Прямой билирубин, мг%	0,2±0,02	2,5±0,10	2,0±0,01*	2,2±0,03*
10.	Непрямой билирубин, мг%	0,3±0,04	2,5±0,01	2,0±0,03*	2,3±0,05
<b>21 сутки</b>					
1.	АЛТ, мкмоль/л	68,0±11,0 0	312,3±14,0	202,4±11,2*	232,5±10,2*
2.	АСТ, мкмоль/л	41,0±5,01	169,4±5,3	104,3±3,3*	139,2±2,0*
3.	Общий белок, г/л	74,5±1,11	65,2±1,5	75,1±1,3*	76,0±1,4*
4.	Тимоловая проба, ед.М.	1,4±0,19	6,80±0,10	2,10±0,15*	2,45±0,17*
5.	β — липопротеи- ды, ед.	0,9±0,02	1,55±0,55	0,99±0,08*	1,12±0,12*
6.	Холестерин, мг%	56,0±2,00	101,0±6,0	51,0±5,0*	65,0±5,0*
7.	Щелочная фосфатаза, ед.	144,0 ± 10,02	226,0±7,4	138,0±6,3*	150,0±7,0*

## Продолжение таблицы 6.5.24.

8.	Общий билирубин, мг%	0,5±0,03	1,96±0,09	1,46±0,09*	1,62±0,10
9.	Прямой билирубин, мг%	0,2±0,02	0,72±0,04	0,54±0,03*	0,64±0,05
10.	Непрямой билирубин, мг %	0,3±0,04	1,24±0,15	0,92±0,10	0,98±0,10
28 сутки					
1.	АЛТ, мкмоль/л	68,0±11,0 0	282,3±24,30	136,2±2,42*	152,0±2,80*
2.	АСТ, мкмоль/л	41,0±5,01	118,3±9,20	88,4±8,10*	94,4±4,02*
3.	Общий белок, г/л	74,5±1,11	71,5±0,10	74,6±1,02*	74,0±0,81*
4.	Тимоловая проба, ед.М.	1,4±0,19	3,2±0,33	2,5±0,22*	2,6±0,29*
5.	β - липопротеиды, ед.	0,9±0,02	1,0±0,02	0,9±0,03	0,9±0,03
6.	Холестерин, мг%	56,0±2,00	66,0±3,02	51,0±2,02	55,0±2,00
7.	Щелочная фосфатаза, ед.	144,0±10, 02	195,0±8,72	129,0±4,82*	140,0±5,40*
8.	Общий билирубин, мг %	0,5±0,03	1,9±0,04	0,8±0,07*	0,9±0,06*
9.	Прямой билирубин, мг %	0,2±0,02	0,6±0,02	0,2±0,05*	0,2±0,048
10.	Непрямой билирубин, мг %	0,3±0,04	1,2±0,10	0,6±0,07*	0,6±0,07*

На основании представленных данных можно заключить, что введение «Гексафита» в указанной дозе отчетливо оказывается на течение

CCl<sub>4</sub>-гепатита (Таблица 6.5.24.). Уже на ранних сроках развития повреждения печени (7 сутки) уменьшались признаки цитолиза и холестаза с одновременным улучшением функционального состояния. О степени выраженности синдромов холестаза судили на основании комплексной оценки содержания β – липопротеидов, холестерина и активности ЩФ, а цитолиза – по активности ферментов-маркеров АСТ и АЛТ. Так, на 7 сутки эксперимента у животных, получавших «Гексафит» (Таблица 6.5.24.), отмечалось достоверное снижение активности АЛТ, АСТ (на 32% и 22% соответственно) по сравнению с данными у животных контрольной группы; установлено снижение тимоловой пробы на 33%; уменьшение концентрации β - липопротеидов - на 33% по сравнению с соответствующими показателями в контроле. Через 14 суток опыта у крыс опытной 1 группы активности АЛТ, АСТ, ЩФ; содержание общего билирубина, β - липопротеидов, холестерина, а также тимоловой пробы были менее выражены аналогичных показателей у животных контрольной группы. При введении крысам «Гексафита» на 21 сутки эксперимента содержание общего белка увеличивалось до  $75,1 \pm 1,3$  г/л, т.е. близко к данным интактной группы; значительно снижались концентрации общего билирубина, прямого билирубина, непрямого билирубина на 26%, 25% и 26% соответственно по сравнению с контролем. На 28 сутки опыта отчетливо снижаются в сыворотке крови у белых крыс активность ферментов – маркеров синдрома цитолиза, значительно уменьшаются в этих условиях и проявления синдрома холестаза. Особо следует отметить, что введение «Гексафита» крысам с повреждением печени характеризовалось снижением тимоловой пробы, а в контрольной группе наблюдали картину о продолжающемся патологическом процессе. При этом эффективность «Гексафита» по некоторым показателям превосходила таковую у аллохола. Проведено изучение хемилюминесценции липидов при введении «Гексафита» в экспериментально-терапевтической дозе 250 мг/кг в

условиях тетрахлорметанового гепатита (Таблица 6.5.25.). Перед началом эксперимента крыс разделили на группы: интактная, контрольная, опытная. Животным опытной группы в экспериментально-терапевтической дозе 250 мг/кг вводили «Гексафит» 1 раз в сутки в течение 10 дней, начиная со 2 дня после первого введения  $\text{CCl}_4$ . Контрольным животным вводили воду очищенную по аналогичной схеме. Интактные животные служили дополнительным контролем.

Таблица 6.5.25 - Динамика изменения хемилюминесценции липидов (в имп./с) под влиянием «Гексафита» при экспериментальном  $\text{CCl}_4$ -гепатите у крыс

Сроки исследования	Интактная, n=10	Контрольная, ( $\text{CCl}_4 + \text{H}_2\text{O}$ ), n=10	Опытная 1 ( $\text{CCl}_4 + \text{«Гексафит»} 250 \text{ мг/кг}$ ), n=10
7 сутки	38,0±3,80	143,3±12,81	105,8±10,1*0
14 сутки	34,0±4,00	134,6±16,00	83,0±8,50*
21 сутки	40,0±3,92	72,5±8,82	73,0±11,00
28 сутки	37,0±5,00	68,3±10,52	50,8±3,20

Проведенный анализ хемилюминесценции липидов печени свидетельствовал о торможении перекисных процессов в органе под влиянием «Гексафита» (Таблица 6.5.25.). В частности, на 7 сутки течения экспериментального гепатита интенсивность слабого свечения липидов печени под влиянием «Гексафита» снижалась на 31% по сравнению с уровнем хемилюминесценции липидов в соответствующем контроле, на 14 сутки на 38%, а с 21 дня наблюдения не было выявлено статистически значимой разницы по данному показателю в опытной и контрольной группе животных. Таким образом, при хемилюминесцентном анализе липидов,

выделенных из печени, наблюдается угнетение процессов перекисного окисления.

В другой серии опытов изучено влияние «Гексафита» в экспериментально-терапевтической дозе 250 мг/кг на изменения скорости и биохимического состава желчи при экспериментальном гепатите у белых крыс, вызванным введением четыреххлористого углерода. Перед экспериментом крыс распределили на группы: интактная, контрольная, опытная 1, опытная 2. Животным опытной 1 *per os* вводили «Гексафит» в течение 10 дней 1 раз в сутки, начиная со второго дня после первого введения CCl<sub>4</sub>, в дозе 250 мг/кг. Крысам опытной 2 вводили референтный препарат аллохол в изоэффективной дозе 250 мг/кг по аналогичной схеме. Животным группы контроля вводили в эквиобъемном количестве воду очищенную по указанной схеме введения (Таблицы 6.5.26. и 6.5.27.).

Таблица 6.5.26. – Динамика изменения скорости секреции желчи под влиянием «Гексафита» при экспериментальном  $\text{CCl}_4$ -гепатите у крыс

Группы животных	Скорость секреции желчи в течение 4 часов, мг/мин на 100 г массы			
	1 час	2 час	3 час	4 час
Интактная, n=10	5,4±0,30	5,2±0,21	5,2±0,40	5,2±0,41
7 сутки				
Контрольная ( $\text{CCl}_4 + \text{H}_2\text{O}$ ), n=10	3,7±0,31	3,2±0,31	2,9±0,22	2,9±0,42
Опытная 1 ( $\text{CCl}_4 + \text{«Гексафит» } 250 \text{ мг/кг}$ ), n=10	5,3±0,20*	5,0±0,30*	4,1±0,40*	3,8±0,30*
Опытная 2 ( $\text{CCl}_4 + \text{аллохол } 250 \text{ мг/кг}$ ), n=8	5,2±0,30*	4,8±0,21*	4,0±0,31	4,3±0,20*
14 сутки				
Контрольная ( $\text{CCl}_4 + \text{H}_2\text{O}$ ), n=10	4,4±0,40	4,4±0,32	4,3±0,31	4,0±0,41
Опытная 1 ( $\text{CCl}_4 + \text{«Гексафит» } 250 \text{ мг/кг}$ ), n=10	6,0±0,50*	5,8±0,41*	6,2±0,31*	6,2±0,20*
Опытная 2 ( $\text{CCl}_4 + \text{аллохол } 250 \text{ мг/кг}$ ), n=8	5,8±0,42	5,6±0,32*	5,8±0,40	5,8±0,32
21 сутки				
Контрольная ( $\text{CCl}_4 + \text{H}_2\text{O}$ ), n=10	4,3±0,11	4,0±0,22	4,5±0,21	3,9±0,21
Опытная 1 ( $\text{CCl}_4 + \text{«Гексафит» } 250 \text{ мг/кг}$ ), n=10	6,6±0,31*	6,0±0,50*	5,8±0,42*	5,6±0,52*
Опытная 2 ( $\text{CCl}_4 + \text{аллохол } 250 \text{ мг/кг}$ ), n=8	6,2±0,20*	5,7±0,41	5,5±0,30*	5,3±0,30*

## Продолжение таблицы 6.5.26.

28 сутки				
Контрольная ( $\text{CCl}_4 + \text{H}_2\text{O}$ ), n=10	$4,7 \pm 0,41$	$4,4 \pm 0,41$	$4,4 \pm 0,40$	$3,3 \pm 0,32$
Опытная 1 ( $\text{CCl}_4 + \text{«Гексафит» } 250 \text{ мг/кг}$ ), n=10	$4,8 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,10^*$	$5,6 \pm 0,30^*$	$5,0 \pm 0,10^*$
Опытная 2 ( $\text{CCl}_4 + \text{аллохол } 250 \text{ мг/кг}$ ), n=8	$4,5 \pm 0,21$	$5,2 \pm 0,20^*$	$5,3 \pm 0,31^*$	$4,7 \pm 0,21^*$

Полученные результаты указывают на существенное влияние «Гексафита» на реакцию холереза у крыс. Так, при введении «Гексафита» на 7 сутки скорость секреции желчи возрастает в среднем на 46% (Таблица 6.5.25.). На 14 сутки нарастало увеличение скорости секреции желчи в среднем на 41,5%, на 21 сутки - в среднем - на 44%, а на 28 сутки - в среднем - на 38% (со 2 по 4 час). Таким образом, на фоне фармакотерапии токсического гепатита «Гексафитом» в экспериментально-терапевтической дозе 250 мг/кг у белых крыс наблюдается ускорение секреции желчи, более выраженное чем у препарата сравнения аллохола.

Таблица 6.5.27. – Динамика изменения биохимического состава желчи под влиянием «Гексафита» при  $\text{CCl}_4$ - гепатите у крыс

Группы животных	Общее количество желчи за 1-4 ч	Общее количество желчных кислот	Билирубин	Холестерин
	мг/100 г массы			
Интактная, n=10	1202, 0±77,00	6,1±0,50	0,10	0,11
7 сутки				
Контрольная, ( $\text{CCl}_4 + \text{H}_2\text{O}$ ), n=10	818,2±34,00	3,1±0,20	0,040	0,050
Опытная 1 ( $\text{CCl}_4 +$ «Гексафит» 250 мг/кг), n=10	1055,0±82,20*	7,8±0,41*	0,092	0,076
Опытная 2 ( $\text{CCl}_4 +$ аллохол 250 мг/кг), n=8	1000,1±70,10*	7,0±0,31*	0,080	0,065
14 сутки				
Контрольная, ( $\text{CCl}_4 + \text{H}_2\text{O}$ ), n=10	980,0±11,20	5,7±0,30	0,074	0,078
Опытная 1 ( $\text{CCl}_4 +$ «Гексафит» 250 мг/кг), n=10	1310,1±105,00*	8,3±0,21*	0,113	0,092
Опытная 2 ( $\text{CCl}_4 +$ аллохол 250 мг/кг), n=8	1200,0±80,00*	7,8±0,20*	0,92	0,087
21 сутки				
Контрольная, ( $\text{CCl}_4 + \text{H}_2\text{O}$ ), n=10	1011,1±51,10	4,1±0,32	0,076	0,080

## Продолжение таблицы 6.5.27.

Опытная 1 (CCl <sub>4</sub> + «Гексафит» 250 мг/кг), n=10	1415,2±57,00*	8,1±0,41*	0,111	0,090
Опытная 2 (CCl <sub>4</sub> + аллохол 250 мг/кг), n=8	1315,2±45,00*	7,2±0,31*	0,095	0,085
28 сутки				
Контрольная, (CCl <sub>4</sub> + H <sub>2</sub> O), n=10	1086,1±86,10	6,7±0,47	0,110	0,076
Опытная 1 (CCl <sub>4</sub> + «Гексафит» 250 мг/кг), n=10	1181,0±30,20	6,1±0,22	0,113	0,076
Опытная 2 (CCl <sub>4</sub> + аллохол 250 мг/кг), n=8	1100,2±40,20	6,3±0,32	0,10	0,076

Исследование биохимического состава желчи (Таблица 6.5.27.) у животных свидетельствовало об увеличении желчных кислот, билирубина и холестерина в желчи. Содержание общей желчи в среднем увеличилось на 33%, превышая показатели у контрольной группы животных. Содержание холатов увеличилось в 2 раза на 7 - 21 сутки наблюдения. На фоне введения белым крысам «Гексафита» экскреция билирубина с желчью возрастила в 2,3 раза на 7 сутки наблюдения, а на 14 - 21 сутки в 1,5 раза по сравнению с контролем. Под влиянием указанного экстракта содержание в желчи холестерина увеличилось на 7 сутки на 50%, а на 14 - 21 сутки на - 18% и на 12% соответственно по сравнению с контролем (Таблица 6.5.27.). Курсовое введение крысам *per os* «Гексафита» в экспериментально-терапевтической

дозе 250 мг/кг оказывает желчегонное действие: увеличивает скорость холереза, стимулирует синтез холатов и выделение их с желчью, а также экскрецию билирубина и холестерина.

Под влиянием «Гексафита» с ранних сроков повреждения печени происходит ингибиование нарушений желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени. Эти позитивные изменения в совокупности приводят к уменьшению тяжести патологического процесса.

При патоморфологическом исследовании печени на 7 сутки развития токсического гепатита у белых крыс контрольной и опытной групп наблюдали резко выраженные гемодинамические расстройства. Причем, в контроле признаки деструкции ткани печени были резко выражены и сводились к наличию обширных участков некроза, часто заполненных круглоклеточными элементами (Рисунок 6.5.13.), а в опыте при фармакотерапии «Гексафитом» выраженность альтеративных процессов была заметно меньшей. Гликогена в клетках печени в контроле не удавалось обнаружить ни в одном случае, а в группе опытных животных его находили в 3 случаях из 10. Содержание ДНК в печени крыс, получавших «Гексафит», было значительно выше, чем в контроле. В центральных зонах долек печени в контроле наблюдали выраженную крупно- и среднекапельную жировую дистрофию, а в опыте признаки жировой дистрофии были выявлены в 2 случаях из 10. В дистрофически измененных клетках как в контроле, так и в опыте активность кислой фосфатазы была резко снижена. Активность щелочной фосфатазы в печени у опытной группы крыс была выше в участках пролиферации и клеточной инфильтрации. Сравнительно меньшую активность этого фермента наблюдали в зонах выстилки сосудов.

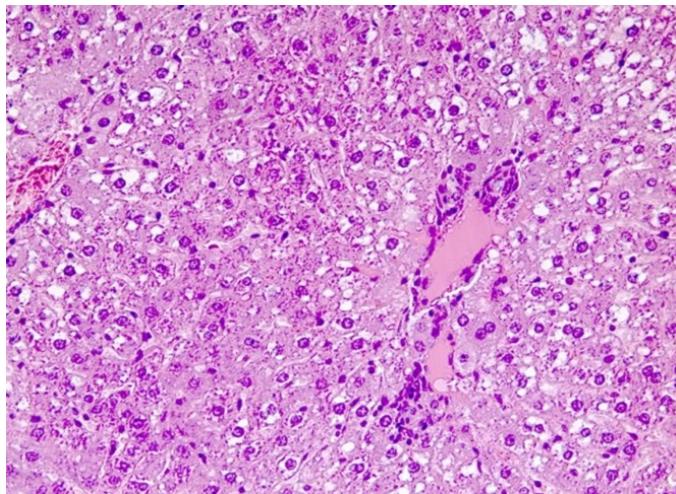


Рисунок 6.5.13. - Морфологическая картина токсического гепатита, дистрофические изменения и частичный некроз гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, увел. х 200 (7 сутки)

На 14 сутки развития экспериментального гепатита в контроле сохранялись еще выраженные нарушения в структуре органа – дискомплексация балочного строения долек, гемодинамические изменения, круглоклеточная инфильтрация. Встречались в ткани двуядерные и полиплоидные клетки в небольшом количестве. Гликогена и ДНК было меньше, чем в группе животных, получавших «Гексафит». По-прежнему оставалась высокой активность кислой фосфатазы в контроле по сравнению с данными в опыте. У опытной группы животных альтеративные изменения в печени были выражены в меньшей мере. В частности, в 4 случаях из 10 отмечали нормализацию балочного строения долек, более упорядоченными выглядели расположения гепатоцитов; только в 2 случаях были обнаружены явления дистрофии клеток по типу «мутного набухания». При этом характерным в условиях фармакотерапии «Гексафитом» являлось появление множества гипертрофированных (полиплоидных) и двуядерных клеток (Рисунок 6.5.14). Гликоген, как правило, находили почти во всех клетках, а содержание ДНК было выше, чем в контроле. Причем, на фоне

введения экстракта в 3 случаях из 10 активность сукцинатдегидрогеназы была близкой к норме.

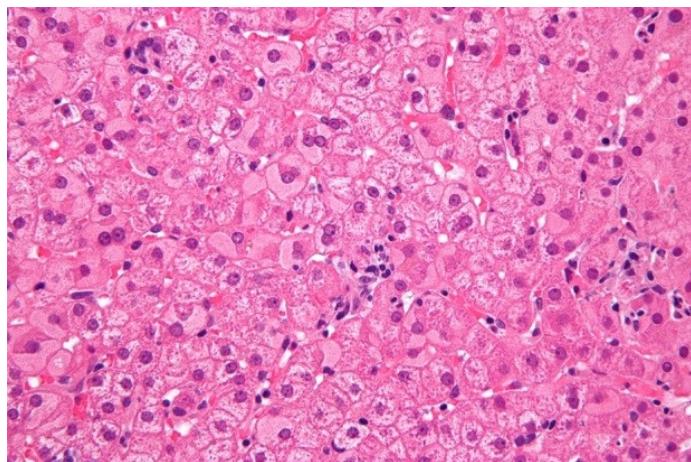


Рисунок 6.5.14. - Двуядерные и гипертрофированные гепатоциты в печени белых крыс при фармакотерапии «Гексафитом» тетрахлорметанового гепатита. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение х 200 (14 сутки)

На 21 сутки эксперимента в печени животных контрольной группы обнаруживали явления полнокровия сосудов, зернистой дистрофии, а также клеточной инфильтрации по ходу сосудов. Клетки Купфера выглядели отечными, встречались на срезах печени в небольшом количестве гипертрофированные и двуядерные клетки. В опыте при введении «Гексафита» наблюдали интенсивные процессы восстановления структуры органа - гепатоциты были расположены упорядоченно, образуя радикально располагающиеся печеночные балки; отмечена небольшая клеточная инфильтрация по ходу сосудов. Активность кислой фосфатазы была ниже, чем в печени контрольных крыс, а активность сукцинатдегидрогеназы – близкой к норме. На 28 сутки развития патологического процесса в контрольной группе сохранились признаки зернистой дистрофии, наблюдали дискомплексацию балочного строения печени, встречали множество узелковых инфильтратов в паренхиме и по ходу сосудов,

одновременно отмечали гипертрофированные гепатоциты с темноокрашенными крупными ядрами. В очагах содержание гликогена в клетках печени было невысоким, не находили признаков жировой дистрофии. В опыте на фоне введения «Гексафита» структура печени практически не отличалась от строения печени у интактных крыс. Следовательно, экспериментальная фармакотерапия «Гексафитом» в экспериментально-терапевтической дозе 250 мг/кг токсического гепатита у белых крыс сопровождается значительным улучшением функционального состояния печени, высоким уровнем восстановительных процессов и предотвращением дезорганизации структуры органа.

#### 6.6. Исследование гепатопротективной эффективности «Гексафита» в условиях D-галактозаминового гепатита у белых крыс

Проведено изучение гепатопротективной эффективности «Гексафита» при D-галактозаминовом гепатите у крыс (Таблица 6.6.28.). Предварительно крыс распределили на группы: интактная, контрольная, опытная 1, опытная 2. Животным опытной 1 «Гексафит» вводили внутрижелудочно в экспериментально-терапевтической дозе 250 мг/кг однократно после введения повреждающего агента. Крысам опытной 2 вводили препарат аллохол в дозе 250 мг/кг по аналогичной схеме. Животным контрольной группы вводили воду очищенную в эквиобъемном количестве.

Таблица 6.6.28. - Влияние «Гексафита» на основные биохимические показатели сыворотки крови при D-галактозаминовом гепатите у крыс

Основные биохимические показатели	Интактная, n=8	Контрольная (D-галактозамин + H <sub>2</sub> O), n=8)	Опытная 1 (D-галактозамин + «Гексафит» 250 мг/кг), n=8	Опытная 2 (D-галактозамин + аллохол 250 мг/кг), n=8
АЛТ, мкмоль/л	121,0±9,20	300,2±15,10	162,0±7,21*	172,5±7,31*
АСТ, мкмоль/л	90,0±10,00	128,3±15,01	104,2±6,01	100,4±5,30
Щелочная фосфатаза, ед/л	321,0±23,10	457,0±15,21	392,5±5,81*	400,0±10,02*
Лактатдегидрогеназа, ед/л	100,0±5,10	241,0±24,70	196,6±12,02	190,1±14,10
МДА, мкМ/л	73,0±3,41	239,0±12,20	174,3±5,52*	185,3±7,31*
Диеновые конъюгаты, мкМ/л	0,6±0,04	1,0±0,06	0,9±0,03*	0,9±0,03*
Гликоген в печени, г%	2,5±0,20	0,7±0,05	1,3±0,15*	1,4±0,10*

Представленные в таблице 6.6.28. данные, свидетельствуют о снижении активности АЛТ на 46%, АСТ - на 19%, ЩФ – на 14% и ЛДГ - на 19% по сравнению с контролем. Наряду с этим отмечалось уменьшение содержания ДК на 16% и МДА - на 27% по отношению к контролю; при

этом наблюдалось повышение уровня гликогена на 44%. Введение «Гексафита» при D – галактозаминовом повреждении печени у белых крыс характеризуется выраженным гепатозащитным эффектом: отчетливо снижалась активность ферментов в сыворотке крови, повышалось содержание гликогена, уменьшалась концентрация диеновых конъюгатов. На фоне введения аллохола другой группе животных наблюдали сходное действие.

Влияние «Гексафита» на желчеобразовательную функцию печени при D-галактозаминовом гепатите наблюдали у белых крыс (Таблица 6.6.29.).

Таблица 6.6.29. - Влияние «Гексафита» на желчеобразовательную функцию печени при D-галактозаминовом гепатите у белых крыс

Показатели холереза	Интактная, n=8	Контрольная (D-галактозамин + H <sub>2</sub> O), n=8	Опытная 1 (D-галактозамин + «Гексафит» 250 мг/кг), n=8	Опытная 2 (D-галактозамин + аллохол 250 мг/кг), n=8
Скорость секреции желчи мг/мин на 100,0 г массы	3,2±0,10	3,0±0,10	4,9±0,31*	4,0±0,30*
Содержание желчных кислот в желчи, мг %	1453±14,4	843±60,4	1150±50,0*	1900±55,0*
Содержание таурохолевой кислоты в желчи, мг %	716±86,3	373±35,2	617±46,0*	627±50,0*

## Продолжение таблицы 6.6.29.

Содержание таурохенодезоксихолевой кислоты в желчи, мг %	356±32,4	116±16,8	195±44,0	215±40,5
Содержание гликохолевой кислоты в желчи, мг %	266±28,8	80±26,8	187±12,9*	197±20,1*
Содержание гликохенодезоксихолевой кислоты в желчи, мг %	70±17,9	60±13,4	85±12,9	95±15,2
Концентрация билирубина в желчи, мкМ/л	165,0±10,0	230,0±16,7	164,0±5,5*	175,2±9,8*
Концентрация холестерина в желчи, мкМ/л	300,0±28,1	140,0±6,7	225,0±14,4*	234,3±10,3*

Исследование желчеобразовательной функции печени показало ускорение секреции желчи под влиянием «Гексафита» на 63% по сравнению с контролем (Таблица 6.6.29.). Установлено увеличение в желчи гликохолевой и таурохенодезоксихолевой желчных кислот на 133% и 68% соответственно, а также наблюдали ускоренное выведение холестерина с желчью (на 60%) по сравнению с контролем. Препарат сравнение аллохол также оказывал желчегонное действие.

При патоморфологическом исследовании в контроле наблюдали грубые изменения в структурной организации печени, выражющиеся в проявлении крупно- и среднекапельной жировой дистрофии. В опыте при

введении «Гексафита» в экспериментально-терапевтической дозе 250 мг/кг наблюдали лишь отдельные участки с мелкокапельной жировой дистрофией. В контроле отмечали слабо выраженную инфильтрацию полиморфоядерными клетками, нарушенными было балочное строение, наблюдали явления кариолизиса, а на фоне введения «Гексафита» радиальная направленность печеночных балок сохранялась. Полученные результаты указывают, что «Гексафит» при D – галактозаминовом гепатите ограничивает дисфункцию печени и дезорганизацию структуры органа. По результатам проведенных исследований можно отметить, что введение «Гексафита» в экспериментально-терапевтической дозе 250 мг/кг при повреждении печени у белых крыс характеризуется выраженной позитивной динамикой в инволюции патологического процесса при отравлении животных D – галактозамином. Выраженная способность «Гексафита» повышать гепатозащитную функцию печени связана со стабилизацией мембранных образований гепатоцитов. Благодаря этим особенностям в действии «Гексафита» обусловливается восстановление функционального состояния печени и предотвращаются глубокие деструктивные нарушения структуры этого органа.

#### 6.7. Изучение стресспротективной активности «Гексафита»

Проведено изучение стресспротективной активности «Гексафита» в условиях острого эмоционального стресса.

Предварительно крыс распределили на группы: интактная, контрольная, опытная 1, опытная 2. Опытной 1 группе вводили *per os* «Пентафит» в экспериментально-терапевтической дозе 250 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7 дней предварительно и за один час до стрессорного воздействия. Крысам 2 опытной группы вводили референтный препарат по указанной схеме. В контроле животным вводили в эквиобъемном

количестве воды очищенную по той же схеме. Крысы интактной группы служили дополнительным контролем. Животных всех групп, кроме интактной, лишили корма, воды и подстилки за сутки до иммобилизации. Результаты исследования представлены в Таблице 6.7.30.

Таблица 6.7.30. Влияние «Гексафита» на степень гипертрофии надпочечников, инволюцию иммунокомпетентных органов, индекса Паулса у белых крыс на фоне эмоционального стресса

Показатели	Группы животных			
	Интактная, n=9	Контрольная (стресс + H <sub>2</sub> O), n=9	Опытная 1 (стресс + «Гексафит» 250 мг/кг), n=9	Опытная 2 стресс + аллохол 250 мг/кг), n=9
Масса (мг/100г) надпочечников	28,0±2,00	55,2±3,20	42,0±1,60*	48,3±3,00
Масса (мг/100г) тимуса	137,3±8,40	107,0±6,20	129,8±5,40*	120,4±5,60*
Масса (мг/100г) селезенки	455,3±10,50	342,0±13,20	415,3±9,00*	390,6±20,20
ИП для кровоизлияний	-	6,0	4,0	4,5
ИП для эрозий	-	3,3	1,2	1,8
ИП для язв	-	1,0	0,01	0,1

Как следует из таблицы 5.5.17. курсовое введение «Гексафита» сопровождалось уменьшением выраженности признаков триады Селье: гипертрофия надпочечников у крыс, получавших экстракт, была меньше на 24%, чем в контроле; масса тимуса на 20% и селезенки-на 21% соответственно больше, чем у крыс контрольной группы. Наряду с этим испытуемые средства оказывали гастропротективное действие, уменьшая выраженность язвенных повреждений слизистой оболочки животных, о чем свидетельствует уменьшение индекса Паулса для точечных кроизлияний и эрозий. У крыс, получавших «Гексафит», полосовидных язв не было отмечено, тогда как в контрольной группе отмечались у 90% животных.

По результатам проведенных исследований установлено, что «Гексафит» при курсовом введении в экспериментально-терапевтической дозе 250 мг/кг оказывает стресспротективное действие при эмоциональном стрессе, препятствуя развитию признаков триады Селье.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что курсовое введение per os «Гексафита» в экспериментально-терапевтической дозе 250 мг/кг лабораторным животным, оказывает желчегонное, гепатопротективное и мембраностабилизирующее действие. Под влиянием «Гексафита» снижалась активность ферментов – маркеров синдрома холестаза, стимулировалась холеретическая реакция с повышением холатообразующей функции печени. В специальных опытах доказана возможность «Гексафита» повышать неспецифическую резистентность организма. Фармакотерапевтическое влияние «Гексафита» при повреждении органов гепатобилиарной системы обусловлено наличием в нем комплекса биологически активных веществ, прежде всего соединений фенольной природы. Благодаря их доминирующему содержанию обеспечивается ингибирующее действие «Гексафита» на свободнорадикальное окисление липидов, стабилизацию биологических мембран гепатоцитов с последующим повышением функциональной

активности органов гепатобилиарной системы. Полученные результаты исследований аргументируют целесообразность применения «Гексафита» в экспериментально-терапевтической дозе 250 мг/кг, содержащего биологически активные вещества, в частности фенольной природы, в профилактике и комплексном лечении заболеваний гепатобилиарной системы.

#### 6.8. Изучение фармакологической активности суммы фенольных соединений (выделенной из «Гексафита»)

В целях уточнения базисного механизма действия полученных экстрактов, в частности «Гексафита», были проведены специальные опыты с введением белым крысам суммы фенольных соединений, выделенной из «Гексафита». Предварительно крысы были распределены на группы: контрольная, опытная 1; опытная 2. Сумму фенольных соединений «Гексафита» животным опытных групп вводили однократно per os в дозах 100 мг/кг и 500 мг/кг. Животным контрольной группы вводили однократно воду очищенную в эквиобъемном количестве (Таблицы 6.8.31. и 6.8.32.).

Таблица 6.8.31. - Влияние суммы фенольных соединений на скорость секреции желчи у интактных крыс

Группы животных	Доза, мг/кг	Скорость секреции желчи в мг/мин на 100,0 г				
		1 ч	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч
Контрольная ( $\text{H}_2\text{O}$ ), n=10	-	4,1±0,30	4,3±0,41	3,9±0,41	3,2±0,10	2,8±0,21
Опытная 1 ( <b>«Гексафит»</b> ), n=10	100	3,6±0,21	4,9±0,4	5,6±0,50*	4,7±0,40*	3,4±0,21
Опытная 2 ( <b>«Гексафит»</b> ), n=10	500	4,2±0,20	5,9±0,50*	6,4±0,50*	6,4±0,50*	5,2±0,31*

Результаты, представленные в Таблице 6.8.31., показывают, что введение интактным белым крысам указанной суммы фенольных соединений сопровождается ускорением секреции желчи. Данный специфический фармакологический эффект суммы фенольных соединений в дозе 500 мг/кг был более выраженным, чем при использовании в дозе 100 мг/кг. Продолжительность холеретической реакции в этих условиях была высокой (4-5 часов).

Таблица 6.8.32. - Влияние суммы фенольных соединений на содержание желчных кислот в желчи у интактных крыс

Группы животных	Доза, мг/кг	Содержание желчных кислот за 1 час в мг/100,0 г				Всего холатов за 4 часа в мг/100,0 г
		2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	
Контрольная ( $H_2O$ ), n=10	-	1,50	1,35	0,80	0,61	4,26
Опытная 1 ( <b>«Гексафит»</b> ), n=10	100	1,80	2,80	2,19	1,25	8,04
Опытная 2 ( <b>«Гексафит»</b> ), n=10	500	2,46	2,56	2,77	2,08	9,87

Введение интактным белым крысам указанной суммы фенольных соединений сопровождалось повышением синтеза желчных кислот, благодаря этому содержание их в выделяемой желчи возрастало почти в 2 раза по сравнению с данными в контроле. В последующем, в соответствии с задачами исследования, были проведены специальные опыты по оценке антиоксидантного действия суммы фенольных соединений. На модели токсического гепатита, вызванного введением тетрахлорметана белым крысам, изучали динамику свободнорадикального окисления липидов печени под влиянием указанной суммы фенольных соединений. Предварительно крысы были разделены на группы: интактная, контрольная, опытная 1, опытная 2. Животным опытной 1 вводили внутрижелудочно сумму фенольных соединений в дозе 100 мг/кг 1 раз в сутки в течение 10

дней, начиная со 2 дня после первого введения тетрахлорметана. Крысам опытной 2 вводили сумму фенольных соединений в дозе 500 мг/кг по указанной схеме. Животным контрольной группы вводили воду очищенную по аналогичной схеме в эквиобъемном количестве. Дополнительным контролем служили животные интактной группы. Динамика изменения показателей хемилюминесценции липидов печени под влиянием суммы фенольных соединений при экспериментальном ( $\text{CCl}_4$ ) гепатите у белых крыс представлена на 7,14, 21 сутки наблюдения (Таблица 6.8.33.).

Таблица 6.8.33. - Динамика изменения хемилюминесценции липидов печени (имп/сек) под влиянием суммы фенольных соединений при экспериментальном  $\text{CCl}_4$ - гепатите у крыс

Сроки исследования	Показатели хемилюминесценции липидов печени (имп./с)				
	Интактная ( $\text{H}_2\text{O}$ ), n=24	Контрольная, ( $\text{CCl}_4 + \text{H}_2\text{O}$ ), n=24	Опытная 1 ( $\text{CCl}_4 + \text{«Гексафит» } 100 \text{ мг/кг}$ ), n=24	Опытная 1 ( $\text{CCl}_4 + \text{«Гексафит» } 500 \text{ мг/кг}$ ), n=24	
7 сутки	51,5±3,80	153,6±15,42	113,3±10,31*	101,0±9,50*	
14 сутки	49,2±5,90	168,2±6,21	112,2±7,20*	96,7±12,11*	
21 сутки	47,5±3,21	75,0±9,00	62,4±7,41	63,2±3,10	

Результаты проведенных исследований показали, что введение суммы фенолов характеризуется выраженным торможением свечения липидов печени (Таблица 6.8.33.). На фоне введения суммарного комплекса фенолов в дозе 100 мг/кг скорость радикальных реакций снижается на 15% - 33% в зависимости от сроков наблюдения и развития патологического процесса в печени. При применении суммы фенольных соединений в дозе 500 мг/кг был выявлен более выраженный ингибирующий эффект на процессы

свободнорадикального окисления. Снижение уровня слабого свечения липидов печени составило 26%, 43% и 16% соответственно 7, 14 и 21 суткам развития повреждения печени. Интенсивность свободнорадикального окисления липидов под влиянием фенольного комплекса значительно снижается.

Таким образом, результаты проведенных экспериментов подтверждают, что на ранних сроках поражений печени резко активируются свободнорадикальные процессы, независимо от природы использованных повреждающих агентов, а патологические изменения в билиарной системе, сопутствующие им, развиваются из-за «наводнения» желчного пузыря агрессивными продуктами гиперлипопероксидации [33, 43, 137, 143]. Следовательно, важным в механизме развития повреждений в органах пищеварительной системы следует признать ускорение свободнорадикальных процессов, ведущее к дестабилизации биологических мембран; а обнаружение маркеров в биологических средах может служить дополнительным дифференциально-диагностическим критерием и может быть использовано для оценки тяжести патологического процесса и контроля эффективности фармакотерапии заболеваний гепатобилиарной системы и желудка.

## ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Общие закономерности в действии многокомпонентных средств

Исследованиями «Октафита» при курсовом введении белым крысам в экспериментально-терапевтической дозе 150 мг/кг в условиях экспериментальных язв желудка наблюдали снижение метаболитов свободнорадикального окисления липидов в сыворотке крови животных. Установлена тенденция повышения активности каталазы в сыворотке крови. Данные, полученные на нейродистрофической модели язвенной болезни, показывают, что одним из ключевых патогенетических звеньев инициирования свободнорадикального ПОЛ в стенке желудка может быть нейродистрофический процесс. Указанный экстракт в условиях модели нейрогенной язвы за счет содержания в нем БАВ, прежде всего фенольной природы, оказывает антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие. Превентивное введение «Октафита» белым крысам в условиях модели острой аспириновой язвы приводило к снижению в сыворотке крови концентрации МДА, что свидетельствует об ингибировании экстрактом перекисного окисления липидов, у животных на фоне повреждения желудка ацетилсалициловой кислотой наблюдали повышение активности каталазы на 56% по сравнению с контролем. Таким образом, доказано, что на модели аспириновой язвы желудка «Октафит» оказывает тормозящее действие на процессы ПОЛ в стенке желудка. При патоморфологическом исследовании, проведенном при хронической бутадионовой язве желудка, у животных получавших «Октафит», отмечено уменьшение размеров язвенных дефектов, стабилизация мембранных структур клеток слизистой оболочки желудка, ограничение экссудативных реакций, снижение интенсивности воспалительных явлений с более

ранней нормализацией структуры органа. Ингибирующее действие «Октафита» на перекисное окисление липидов в биологических мембранах клеток желудка при экспериментальных повреждениях является его важным молекулярно-биологическим механизмом, обеспечивающим стабилизацию мембранных структур клеток и тем самым оптимизирующим восстановительные процессы в желудке. Анализ данных исследований по критериям ИП и ПД показали, что, курсовое введение животным «Октафита» характеризуется закономерным снижением индекса Паулса и повышением противоязвенного действия, основных критериев оценки противоязвенной активности лекарственных препаратов. В частности, при нейрогенной язве индекс ПД при введении «Октафита» составил 4,6, а в условиях острой аспириновой язвы индекс противоязвенного действия составил 4,5. Эффективность «Октафита» характеризовалась уменьшением не только точечных, полосовидных и крупных, язв, но и снижением количества язвенных поражений у крыс. При хронической бутадионовой язве индекс ПД экстракта на 21 сутки эксперимента составил 3,4. Эффекты указанного действия «Октафита» наблюдали начиная с ранних сроков развития повреждений желудка, характеризовались активацией восстановительных процессов в желудке, повышением противоязвенного действия с уменьшением деструкции органа.

При фармакотерапии экспериментального гепатита, вызванного  $\text{CCl}_4$  и D-галактозамином, у белых крыс посредством введения животным «Пентафита» в экспериментально-терапевтической дозе 300 мг/кг наблюдали выраженный эффект с торможением свободнорадикальных реакций. Следовательно, «Пентафит» оказывает выраженное ингибирующее действие на гиперлипопероксидацию в печени животных при токсическом ее повреждении со стабилизацией

мембранных образований клеток с последующим восстановлением морфофункционального состояния печени. Так, при анализе активности АЛТ в сыворотке крови у животных на фоне фармакотерапии «Пентафитом» наблюдали снижение признаков цитолиза. К концу срока наблюдения (на 28 сутки) активность аланинаминотрансферазы была ниже, чем в контрольной группе животных при курсовом применении «Пентафита». Из этих данных следует, что снижение активности АЛТ в сыворотке крови крыс при введении экстракта животным с токсическим гепатитом является характерной особенностью «Пентафита». Динамика изменения показателя тимоловой пробы при повреждениях печени свидетельствовала о благоприятном влиянии «Пентафита». Из представленных данных видно, что введение «Пентафита» при экспериментальных повреждениях печени у животных сопровождается уменьшением явлений диспротеинемии, благоприятным влиянием экстракта на белковый обмен и снижением интенсивности воспалительной реакции с восстановлением структуры печени. На основании полученных данных по действию «Пентафита» на важнейшие признаки проявления синдрома цитолиза в сопоставлении с патоморфологическими данными, а также принимая во внимание другие полученные результаты, можно отметить, что в механизме его фармакотерапевтического влияния важное значение имеет свойство его ингибировать перекисное окисление липидов в биологических мембранах и связанные с нею способности экстракта стабилизировать мембранные структуры клеток, тормозить развитие синдрома цитолиза, уменьшать явления диспротеинемии, воспалительной реакции и предотвращать глубокие деструктивные нарушения в печени. Из особенностей в фармакотерапевтическом влиянии изучаемого экстракта при экспериментальном гепатите у животных следует выделить более выраженное его действие на развитие синдрома цитолиза. Причем,

эффекты указанного действия «Пентафита» проявлялись в изменениях соответствующих показателей, начиная с ранних сроков развития повреждений печени, характеризовались последующей активацией восстановительных процессов в печени, нормализацией обмена веществ и уменьшением деструкции органа.

Эффективность «Гексафита» доказана на экспериментальных моделях гепатитов и холецистита. На 7 сутки развития экспериментального гепатита введение «Гексафита» сопровождалось снижением хемилюминесценции липидов с наблюдаемой закономерностью в угнетении липопероксидации липидов в печени. При патоморфологическом исследовании печени наблюдали уменьшение стабилизацию мембранных структур гепатоцитов, ограничение экссудативных реакций, снижение интенсивности воспалительных явлений с более ранней нормализацией структуры органа. Следовательно ингибирующее действие «Гексафита» на перекисное окисление липидов в биологических мембранах при токсических гепатитах является его важным молекулярно-биологическим механизмом, обеспечивающим стабилизацию мембранных структур клеток и тем самым оптимизирующим восстановительные процессы в органах. При этом наблюдается общая убедительная закономерность в снижении активности ЩФ – маркера синдрома холестаза, тимоловой пробы и общего белка. При экспериментальном холецистите у морских свинок, судя по патоморфологическим данным, выраженное фармакотерапевтическое влияние оказывает «Гексафит». В частности, наблюдали повышение скорости секреции желчи с увеличением содержания в сециернируемой желчи желчных кислот на 35 – 61 % по сравнению с контролем. Начиная с 7 суток наблюдения, при введении «Гексафита» отмечали признаки активного восстановления

поврежденного органа, благодаря которым уже к 21 дню эксперимента наблюдали полное восстановление структуры желчного пузыря.

Установленное свойство указанных многокомпонентных средств стабилизировать мембранные структуры клеток посредством угнетения в них радикальных процессов за счет содержащихся в них БАВ является исключительно важным. Очевидно, что на этой основе достигается высокий интегрированный фармакотерапевтический эффект при применении комплексных ЛС. В этих условиях, как показали проведенные исследования, уменьшаются патологические процессы при курсовом применении «Октафита», «Пентафита» и «Гексафита». Вместе с тем, исходя из проведенного анализа, а также на основании других исследований с использованием соответствующих критериев оценки функционального состояния желудка и органов гепатобилиарной системы, следует отметить особенности в фармакотерапевтическом влиянии отдельных многокомпонентных средств. В частности, у «Октафита» уменьшать - ИП и повышать ПД, у «Пентафита» в большей мере проявляются способности предотвращать и уменьшать явления цитолиза, а у «Гексафита» – предупреждать преимущественно развитие синдрома холестаза. На основании полученных данных можно выделить некоторую общность в молекулярно-биологическом действии многокомпонентных средств, заключающуюся в способности их ингибировать СРО липидов и стабилизировать биологические мембранны клеток желудка и органов гепатобилиарной системы, а также повышать неспецифическую резистентность. На фоне их введения закономерно уменьшаются показатели, характеризующие интенсивность свободнорадикальных реакций. Специальными опытами доказана возможность созданных полиэкстрактов оказывать стресспротективное действие, повышая этим неспецифическую резистентность организма. При сравнительном анализе, наиболее эффективным было

использование при повреждениях желудка «Октафита». «Пентафит» оказывает достоверно выраженный эффект при фармакотерапии патологий печени. При повреждениях билиарной системы более выраженный фармакотерапевтический эффект отмечается при назначении «Гексафита».

Поскольку указанные многокомпонентные средства содержат в своем составе вещества фенольной природы, а для некоторых из них известна антирадикальная активность [15, 37, 68, 219, 244, 304, 336, 343], то возникает вопрос – не с этим ли свойством экстрактов связано их высокое фармакотерапевтическое влияние при поражениях желудка и органов гепатобилиарной системы? Данные проведенных экспериментов свидетельствуют, что уже на ранних этапах поражения печени, желудка и билиарной системы ускоряются свободнорадикальные процессы в указанных органах независимо от природы повреждающих агентов. Причем, интенсивность свободнорадикальных реакций, особенно, на ранних сроках развития патологических процессов коррелирует с выраженностью функциональных нарушений и деструктивных изменений в органах, что согласуется с данными [63, 124, 223, 232]. В пользу этого свидетельствуют также данные об угнетении каталитической активности ферментов, повышении проницаемости мембран на фоне активации пероксидации липидов в гепатоцитах [41, 72, 124, 132, 136, 151, 332, 343]. Как было установлено, важную роль в ускорении свободнорадикального механизма цитолиза клеток играют активные формы кислорода. В частности, 'ОН-радикал является высокоактивным и может окислять многие органические субстраты, особенно, ненасыщенные жирные ацилы мембранных фосфолипидов, образуя дополнительно радикал R', способный продолжать цепь свободнорадикального окисления в липидном бислое. Далее,

перенапряжение в ферментных системах также может способствовать ускорению свободнорадикальных реакций в липидных компонентах мембран посредством образования супероксидного радикала ( $O_2^-$ ) с последующей генерацией 'ОН-радикала [63, 124, 213, 216, 223, 232, 331]. Очевидно, активация свободнорадикального окисления липидов независимо от природы токсических агентов и механизма реализации индукции пероксидации, приводит к деструкции мембранных структур, инактивации ферментных систем. В частности, было установлено, что накопление метаболитов свободнорадикального окисления липидов в эндоплазматическом ретикулуме одновременно сопровождается снижением и разрушением цитохрома  $P_{450}$ . Так, многие авторы наблюдали обратную корреляцию между содержанием цитохрома  $P_{450}$  и концентрацией продуктов радикальных реакций [123, 223, 232, 331]. Вместе с тем, некоторые исследователи указывают, что гиперпероксидация лишь способствует конверсии цитохрома  $P_{450}$  в неактивную его форму  $P_{420}$  и на этом основании допускают участие наряду с пероксидацией и других протеолитических механизмов в разрушении цитохрома  $P_{450}$ . [123, 162, 223, 241, 291, 293]. При этом упоминается способность малонового диальдегида «сшивать» белки. Так или иначе, можно предполагать, что в деградации цитохрома  $P_{450}$  и других ферментных систем решающую роль играют активация процессов и накопление продуктов гиперлипопероксидации. Безусловно, в токсическом действии каждого повреждающего агента проявляются специфические особенности, связанные не только с частными механизмами повреждающего агента и характером вызванных патологических процессов, но и точкой приложения и избирательной токсичностью ксенобиотиков. Однако, специфические механизмы действия характеризуют преимущественно одну сторону действия яда, отчасти выполняяющую триггерную функцию в формировании и

развитии сложного патологического процесса. В токсическом действии использованных ядов все же преобладают неспецифические (универсальные, общие) механизмы. В частности, А.Ф. Блюгер, А.Я. Майоре [27] отмечают, что несмотря на разнообразие патогенных агентов, вызывающих повреждение органов гепатобилиарной системы, наблюдается ограниченный круг характерных реакций.

По результатам проведенных исследований при различных формах повреждений желудка, печени, а также билиарной системы было установлено закономерное участие активации свободнорадикального окисления липидов в развитии повреждений желудка и органов гепатобилиарной системы. Кроме того, как показали исследования Махаковой Г.Ч. с соавт. [127] при поражении желудка и печени резко снижается функциональная состоятельность ферментной антиоксидантной защитной системы (глутатиопероксидазы, супероксиддисмутазы). Интересными представляются в этом плане также данные В.И. Голяна [44], который сообщает, что при вирусных поражениях печени наблюдалось значительное снижение содержания витаминов Е и А в сыворотке крови у больных, которое, очевидно, было вызвано нарушением всасывания из кишечника жирорастворимых витаминов в условиях пониженного желчеобразования. В этой ситуации, вероятно, возникает своеобразный «антиоксидантный» голод в организме, благодаря которому поддерживается высокая интенсивность свободнорадикальных процессов. Все это дает основание для заключения о том, что процессы ускорения перекисного окисления липидов являются важными молекулярно-биологическими механизмами в развитии не только повреждений желудка, печени, но и поражения билиарной системы. Изложенное представление об активации пероксидации липидов, как о важном универсальном молекулярно-биологическом механизме развития повреждений

желудка и органов гепатобилиарной системы, позволяет объяснить с общих позиций полученные результаты исследований и имеющиеся другие факты о патогенезе повреждений этих органов. Благодаря этому, возможно создание теоретических предпосылок для целенаправленного поиска перспективных фармакотерапевтических препаратов с базисным ингибирующим свободнорадикальные реакции механизмом действия. Целесообразным представляется изыскание нетоксичных лекарственных препаратов с антиоксидантным действием, способных предотвращать гиперлипопероксидацию, деструкцию мембранных структур клеток и одновременно повышающих естественные возможности антиоксидантной защиты и сопротивляемость организма к воздействию различных факторов. Причем, исключительно важным представляется учитывать и без того отягощенное состояние желудка, печени и билиарной системы на фоне интоксикации организма и снижения неспецифической резистентности. В этом плане наибольший интерес представляют многокомпонентные средства растительного происхождения, содержащие биологически активные вещества. Широкое распространение фенольных соединений в растениях, многообразие их фармакологической активности издавна привлекают внимание многих исследователей [20, 37, 68, 71, 72, 132, 161, 170, 177, 202, 213, 214, 226, 227, 234, 237, 294, 336, 338, 339, 341, 344]. Как известно, лекарственные препараты растительного происхождения с содержанием фенольных соединений оказывают выраженное желчегонное, противовоспалительное, спазмолитическое и капилляроукрепляющее действие [37, 103, 259, 261, 271, 302, 313]. Например, кемпферол и его производные обладают антиоксидантной активностью, обусловленной способностью образования хелатных комплексов, и противовоспалительной активностью за счет торможения образования простагландинов и лейкотриенов. В организме человека

кемпферол подвергается гидроксилированию с последующим образованием кверцетина, т.е. фармакологические эффекты кемпферола и кверцетина близки. Кверцетин и гиперозид оказывают нейротропное действие, кверцетин – адаптогенное, ноотропное, анксиолитическое и антидепрессивное действие. Гиперозид участвует в метаболизме биогенных аминов, проявляет адаптогенные свойства [83, 270]. Результаты этих исследований свидетельствуют о наличие у кверцетина антигипертензивного эффекта, предположительно обусловленного повышением уровнем окиси азота и снижением НАДФН-оксидазной активности, а также гиперозид предотвращает структурные изменения сосудов, почек и сердца, в том числе левожелудочковую гипертрофию. За счет антиоксидантного и, следовательно, антигипоксантного действия кверцетин обладает выраженной нейропротекторной активностью [165, 270, 295]. Эскулин и экулетин угнетают гиалуронидазу и улучшают реологические свойства крови [104]. Хлорогеновая кислота, как и большинство фенолов метаболизируется в печени с образованием фармакологически активных соединений - кофейной, феруловой, изоферуловой, дигидроферуловой и других кислот. В опытах *in vitro* установлена антиоксидантная активность оксикоричных кислот. В ряде работ показана антивирусная активность ферментативно окисленных форм хлорогеновой кислоты в отношении вирусов герпеса типов I и II. В экспериментах также была установлена гипогликемическая активность кофейной кислоты за счет увеличения концентрации инсулина, С-пептида, лептина, а также данное соединение снижает концентрацию глюкагона и достоверно увеличивает концентрацию гликогена в печени. Имеются данные о гепатопротекторной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активности хлорогеновой кислоты и ее производных [111]. Особый интерес представляют результаты

исследований [124, 273, 303], показавших мембраностабилизирующее действие растительных фенольных соединений при повреждениях желудка и гепатобилиарной системы, что соответствует данным, полученным в проведенных экспериментах.

Из особенностей в фармакотерапевтическом влиянии «Октафита» при экспериментальных повреждениях желудка ацетилсалициловой кислотой и бутадионом у животных следует выделить более выраженное действие на снижение индекса Паулса, повышение индекса противоязвенного действия с уменьшением деструкции язвенных дефектов слизистой оболочки желудка на фоне ограничения пероксидации липидов и стабилизации биомембран.

На фоне применения «Пентафита» наблюдали выраженное торможение свободнорадикальных реакций в печени при отравлениях с одновременным снижением активности ферментов в сыворотке крови, нормализацией других показателей функционального состояния органа и предотвращением выраженных признаков ее деструкции. Причем, наблюдавшиеся благоприятные изменения в течении экспериментального повреждения печени проявлялись уже на ранних стадиях развития патологического процесса.

При введении «Гексафита» при токсических поражениях печени стимулировалась холеретическая реакция с повышением холатообразующей функции печени, снижались биохимические признаки цитолиза и холестаза, обнаруживали высокий эффект в отношении предотвращения ими вторичных очагов некроза и некробиоза в печени.

Полученные данные о том, что созданные экстракты являются высокоэффективными при повреждениях желудка и органов гепатобилиарной системы, согласуются с предположениями ряда авторов о том, что многие фармакологические эффекты фенольных

препараторов определяются повышенной их функциональной активностью, а также способностью стабилизировать биологические мембранны [37, 170, 312]. Дополнительными экспериментами установлено, что созданные средства обладают стресспротективной активностью и повышают неспецифическую резистентность организма. При этом, стимулирующее влияние их на репаративные процессы и адаптивные реакции организма, установленное при фармакотерапии повреждений желудка, печени и билиарной системы соответствует наблюдениям авторов, отмечавших аналогичную особенность в действии растительных препаратов и других стабилизаторов биомембран при некоторых патологических состояниях [72, 132, 232]. Активное влияние указанных средств на пролиферативную fazу воспаления можно объяснить, исходя из предложенной Е.Б. Бурлаковой [26] гипотезы о регуляции свободнорадикальным механизмом размножения клеток. Суть развиваемой ею гипотезы заключается в том, что в процессе гиперлипопероксидации образуются токсические метаболиты, которые оказывают ингибирующее действие на процессы деления клеток.

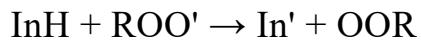
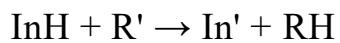
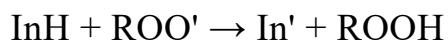
Природные антиоксиданты, в частности, растительные фенолы, взаимодействуя со свободными радикалами, замедляют интенсивность радикальных реакций с уменьшением активности и концентрации образующихся токсичных перекисных продуктов и таким образом восстанавливают и стимулируют, вероятно, репаративные процессы [202, 213]. Этим обстоятельством, по-видимому, объясняется ранняя активация регенераторных процессов при экспериментальных язвенной болезни, гепатите и холецистите на фоне применения новых многокомпонентных средств. Благоприятное влияние растительных препаратов на детоксицирующую функцию печени, установленное при применении, особенно, «Пентафита», можно связать со способностями

содержащихся в нем многих соединений, витаминов Е, А, С ингибировать пероксидацию в клетках [37, 170, 306, 347, 354]. Особенно широко антиоксиданты используются при отравлении организма веществами из группы токсикантов благодаря их основным свойствам - тормозить радикальные реакции и стимулировать эндогенные антиоксидантные системы организма [202]. В.А. Барабой (1984) указывает, что многие фенолы из растений ослабляют повреждающее действие тетрахлорметана, гептахлора, бензола, роданидов, а также предупреждают «лекарственные» осложнения. К антиоксидантным соединениям относятся и ряд других растительных веществ – каротиноиды, кумарины и т.д., которые также вносят свой вклад при обезвреживании ксенобиотиков. Кроме того, известна способность растительных веществ, в частности фенолов, образовывать комплексные соединения с ионами металлов, обладающих переменной валентностью (Fe, Co, Zn, Cu и др.), благодаря этому они используются в качестве антидотов при отравлении тяжелыми металлами [15]. В опытах на белых мышах, в частности, показана способность комплекса катехинов, пирагаллола и рутина снижать токсическое действие сульфата меди в результате связывания ими ионов меди (Барабой, 1982). Можно полагать, что при окислении веществ в организме с образованием более токсичных метаболитов, антиоксиданты, в частности растительного происхождения, будут препятствовать развитию отравления [15, 213]. В свою очередь, появление токсичных метаболитов в организме сопровождается активацией ферментных систем, ускоряющих реакции их превращения. Курсовое применение растительных препаратов сопровождалось повышением желчеобразовательной и ускорением желчевыделительной функции печени. Наиболее выраженная реакция наблюдалась при введении «Гексафита» при тетрахлорметановом гепатите у крыс.

Желчеобразовательная функция печени, являясь энергозависимым процессом [95, 145, 260, 289, 293, 337] как известно, находится в непосредственной связи с функциональной активностью ферментных систем. На фоне введения ядов, ингибирующих каталитическую активность ферментов и дестабилизирующих мембранные структуры, обнаруживали резкое угнетение холеретической реакции [281, 303]. С этими данными согласуются результаты проведенных исследований, свидетельствующие о подавлении холатообразующей функции печени у животных при введении ядов и повышении ее при фармакотерапии «Гексафитом». Преимущественный вклад в усиление холереза в этих условиях, несомненно, вносят содержащиеся в нем биологически активные вещества фенольной природы, что подтверждается результатами дополнительного эксперимента с введением только полифенольного комплекса «Гексафита». О способности флавоноидов стимулировать секрецию желчи сообщают [95, 145, 234, 261, 276]. Известны также свойства растительных фенолов оказывать спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру желчного пузыря и протоков, благодаря которым обеспечивается отток желчи [37, 170, 304, 308, 338, 341, 351]. Преимущественно этими свойствами растительных фенолов обусловливается повышение холеретической реакции на фоне введения «Гексафита» и очищенной суммы полифенольных соединений из него, наблюдалось в проведенных экспериментах. Определенное стимулирующее влияние на секреторную функцию печени и других пищеварительных желез оказывают присутствующие в экстрактах органические кислоты, эфирные масла и другие соединения. С мембраностабилизирующим действием растительных экстрактов, очевидно, связано проявление их противовоспалительной активности. Так, для некоторых растительных фенолов и полисахаридов известна противоэксудативная активность,

проявляющаяся на фоне снижения проницаемости биомембран [72, 132, 136, 268, 271, 275, 276, 278, 299, 301, 313, 316, 318, 360], которая, в сущности, обусловлена антиокислительными свойствами фенолов.

Механизм антиоксидантного действия фенольных соединений практически однотипен [151, 232] и может быть описан схематично в следующем виде:



где InH - молекула антиоксиданта,

а In' - неактивные радикальные или молекулярные продукты его реакции с радикалами липидов.

Радикалы фенольного ингибитора, образующиеся в ходе этих реакций, не продолжают цепное свободнорадикальное окисление липидов, т.к. обладают малой энергией окисления. При введении растительных фенолов, благодаря взаимодействию их со свободными радикалами, процессы липоперекисления резко замедляются вследствие образования малоактивных фенольных радикалов или других продуктов реакции. Причем, подавление гиперлипопероксидации в биологических мембранах обеспечивается образованием малоактивных форм фенольных радикалов и ускорением утилизации переокисленных липидов. Молекулярный механизм этого явления не ясен до конца. И.И.

Иванов [79] считает, что ускорение их утилизации из биологических мембран является результатом более легкого связывания фенольных радикалов, а также перекисных соединений липидов с белками – переносчиками или же обусловлены действием и наличием в клетках специальных для этой цели белков-переносчиков. В процессе ингибирования свободнорадикальных реакций фенолами образуются в качестве продукта реакции, как правило, семихинонные радикалы. В реальных условиях это является лишь первой стадией процесса окисления фенольных соединений, за которой следует еще образование хиона. В результате этого не только фенол, а целая система фенол → семихинон → хион является ответственным за антиоксидантный эффект. Благодаря указанным важным свойствам обеспечивается выраженная активность растительных фенольных соединений, лежащая в основе их совокупного мембраностабилизирующего действия. Свойство растительных фенолов стабилизировать мембранные структуры клеток, очевидно, можно расценивать как важное базисное, присущее многим растительным фенолсодержащим веществам, и проявляющееся на молекулярном уровне. В полученных экстрактах содержатся различные фенольные соединения, в комплексе обеспечивающие надежный и более выраженный эффект нежели при применении одного индивидуального фенольного соединения. Отмеченный в проведенных исследованиях более выраженный антиоксидантный эффект при применении экстрактов, содержащих комплексы фенольных соединений, находит объяснение и подтверждение в открытии Н.М. Эммануэля с соавт. [207] «Явлении взаимодействия ингибиторов в процессах окисления органических веществ». В частности, авторами этого открытия было установлено, что фенольные соединения способны не только нейтрализовать свободные радикалы, но и одновременно взаимодействовать с другими

ингибиторами свободнорадикального окисления и восстанавливать активность более сильных антиоксидантов в процессе торможения радикальных реакций. В результате такого взаимодействия повышается надежность защитной системы, устраняются возможные отрицательные реакции сильных ингибиторов, уменьшается их «расход» и на этом фоне, очевидно, усиливается выраженность суммарного антиоксидантного действия, что подтверждается высокой ингибирующей активностью в проведенных опытах по изучению полученных растительных композиций.

Таким образом, в основе многостороннего влияния полученных комплексных растительных экстрактов лежит один из важнейших механизмов действия доминирующих компонентов – фенольных соединений, связанный с ингибированием свободнорадикального окисления липидов и стабилизацией биологических мембран при повреждениях желудка и органов гепатобилиарной системы. Безусловно, благоприятное влияние указанных препаратов на течение экспериментальных язвенной болезни, гепатита и холецистита определяется не только содержанием в них фенольных соединений. В проявлении конечного фармакотерапевтического эффекта препаратов весомый вклад вносят и другие присутствующие биологически активные вещества. Композиционно, в структуре растительных экстрактов условно можно выделить группу биологически активных веществ, оказывающих действие на уровне базисных реакций (фенольные соединения; витамины Е, А, К, С, Р), пептиды, а также другие группы природных соединений, проявляющие фармакологическую активность на фоне базисной стабилизации мембран. В результате такого совокупного взаимодействия присутствующих в растительных экстрактах биологически активных соединений, очевидно,

обуславливается выраженный фармакотерапевтический эффект при их применении.

При лечении больных, профилактике заболеваний, особенно, хронических форм болезней в традиционной медицине предпочтение отдавали многокомпонентным лекарственным препаратам, оздоровительным средствам ввиду их регулирующей эффективности в унисон эволюционно заложенным механизмам выздоровления, а также с целью минимизации риска развития нежелательных реакций. В частности, в тибетской, китайской, монгольской и бурятской традициях врачевания болезней до настоящего времени широко используются многокомпонентные препараты [50, 76, 145]. Киселева Т.Л. (2011), исследуя комплексные лекарственные препараты, выделяет их своеобразие в сочетаемости ингредиентов, а также подчеркивает о необходимости соблюдения принципа кинетического синергизма при включении в состав многокомпонентного препарата соответствующих компонентов с целью обеспечения выраженного эффекта и ограничения возможных нежелательных реакций при их применении [88]. Сочетание нескольких фармакологически активных веществ в одной готовой форме приводит к потенцированию их эффектов, в результате этого даже малые дозы компонентов могут обеспечить выраженный эффект при снижении риска развития побочных реакций. Во многих комбинированных лекарствах реализуется данное явление за счет уменьшения доли входящих в комплекс компонентов. В редких случаях снижение риска развития побочных реакций нарушается, если положительный эффект существенно превышает отрицательный. Известно, что фармакотерапевтический эффект, в сущности, является результатом взаимодействия лекарственного комплекса, с одной стороны, и организма больного, с другой. В обеспечении позитивного результата со снижением побочных явлений при применении многокомпонентных

лекарственных препаратов важная роль принадлежит эволюционно заложенным механизмам поддержания здоровья путем включения процессов дезинтоксикации и десенсибилизации организма, которые нивелируют отрицательные эффекты препарата. Причем, в некоторых случаях возможно управление процессами взаимодействия комплексного лекарства с организмом больного за счет уменьшения отдельных ингредиентов, изменения соотношения их в препарате с целью исключения возможных нежелательных реакций при их приеме, особенно, при длительном лечении хронических болезней [145, 246, 334]. Безусловная зависимость конечных фармакологических эффектов от характера и интенсивности молекулярно-биологических процессов, включая свободнорадикальные реакции, определяет важную роль многокомпонентных средств, содержащих фенольные соединения, как универсальных стабилизаторов биологических мембран, а также как средств, повышающих резистентность организма, и своеобразных регуляторов метаболической деятельности функциональной системы пищеварения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В токсическом действии четыреххлористого углерода, Д-галактозамина, бутадиона, ацетилсалициловой кислоты, перекиси водорода важное значение имеют механизмы активации свободнорадикального окисления липидов в клеточных мембранах. Установленный молекулярно-биологический механизм активации свободнорадикального окисления липидов с дестабилизацией клеточных мембран можно рассматривать с позиций общей патологии как один из универсальных механизмов при повреждениях желудка, печени и желчевыводящих путей. В соответствии с этим, целенаправленный поиск комплексных растительных ЛП с широким спектром действия позволит разработать, в соответствии с патогенезом повреждений органов пищеварения, новые многокомпонентные средства, предназначенные для их эффективной профилактики и лечения. При этом в базисном механизме их фармакотерапевтического влияния следует иметь в виду способности их ингибировать свободнорадикальное окисление липидов и стабилизировать клеточные мембранны, а также повышать неспецифическую резистентность организма за счет содержания в них комплекса биологически активных веществ, включая соединения фенольной природы. При этом, как показали исследования, выраженный фармакотерапевтический эффект оказывают многокомпонентные средства: «Октафит» – при экспериментальной язвенной болезни, «Пентафит» – при экспериментальном гепатите, «Гексафит» – при экспериментальном холецистите. Выраженное их фармакотерапевтическое влияние обусловлено наличием в них комплекса БАВ, прежде всего, соединений фенольной природы. Благодаря их доминирующему содержанию

обеспечивается ингибирующее действие комплексных растительных средств на свободнорадикальное окисление липидов клеточных мембран с последующим повышением функциональной активности органов. При введении животным многокомпонентных средств в экспериментально-терапевтических дозах с повреждениями желудка, печени и желчного пузыря предотвращается грубая деструкция и ускоряется инволюция нарушений в органах пищеварения. Полученные результаты исследований аргументируют целесообразность применения многокомпонентных средств, содержащих комплексы БАВ, включая соединения фенольной природы, в эффективной профилактике и лечении заболеваний органов пищеварения.

## ВЫВОДЫ:

- на основании проведенного информационно-аналитического исследования по данной теме предложена адаптированная концептуальная схема разработки новых растительных лекарственных препаратов из отечественного сырья;
- по указанной схеме созданы и рекомендованы новые многокомпонентные средства в виде полиэкстрактов, содержащие широкий спектр биологически активных веществ;
- экспериментальная фармакотерапия повреждений желудка у белых крыс при введении «Октафита» характеризуется ранним восстановлением его морфофункционального состояния благодаря действию наличествующих в нем биологически активных веществ;
- у животных с повреждениями печени введение «Пентафита» в экспериментально-терапевтической дозе сопровождается выраженным фармакотерапевтическим эффектом за счет его многостороннего действия;
- при экспериментальном холецистите и повреждениях печени у лабораторных животных введение «Гексафита» в экспериментально-терапевтической дозе ограничивает нарушения на фоне антиоксидантного, мемраностабилизирующего, противовоспалительного, холеретического его действия;
- общими и ведущими механизмами в фармакотерапевтическом влиянии указанных средств при повреждениях желудка и органов гепатобилиарной системы являются их способности ингибировать свободнорадикальное окисление липидов и стабилизировать мембранны клеток, а также повышать неспецифическую резистентность организма;

- полученные результаты о выраженной фармакотерапевтической эффективности созданных многокомпонентных средств при повреждениях желудка и органов гепатобилиарной системы аргументируют целесообразность их применения в клинической и профилактической медицине.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. При фармакотерапии язвенной болезни желудка, гепатитов и холециститов следует учитывать степень выраженности окислительного стресса.
2. При обосновании выбора лекарственных растительных препаратов, предназначенных для профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения, следует отдавать предпочтение лекарственным средствам, обладающим антиоксидантным и повышающим резистентность организма действием.
3. Разработаны и предложены новые способы получения многокомпонентных растительных средств.
4. Полученные средства могут быть рекомендованы в составе комплексного применения их в клинической и профилактической медицине.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АЛТ – аланинаминотрансфераза;  
АОА – антиоксидантная активность;  
АСТ – аспартатаминотрансфераза;  
БАВ – биологически активные вещества;  
БАД – биологически активная добавка;  
БДС – большой дуоденальный сосочек;  
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения;  
ГОСТ – Государственный Стандарт;  
ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств;  
ГФ XIV – Государственная Фармакопея 14-го издания;  
ДК – диеновые конъюгаты;  
ДПК – двенадцатиперстная кишка;  
ЖКТ – желудочно - кишечный тракт;  
ИП – индекс Паулса;  
МДА – малоновый диальдегид;  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа;  
ЛП - лекарственный препарат;  
ЛПРП – лекарственный препарат растительного происхождения;  
ЛРП - лекарственный растительный препарат;  
ЛРС – лекарственное растительное сырье;  
ЛС – лекарственное средство;  
НД – нормативная документация  
ПД – противоязвенное действие;  
ПОЛ – перекисное окисление липидов;  
СОЖ – слизистая оболочка желудка;  
ЩФ – щелочная фосфатаза;

ЯБ – язвенная болезнь;

ЯБЖ – язвенная болезнь желудка;

GLP (англ. good laboratory practice) – Надлежащая лабораторная практика

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, Я.И. Анализ ассортимента желчегонных средств / Я.И. Абрамова // Якутский медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 98 – 100.
2. Авдеев, В.Г. Методы определения концентрации белка / В.Г. Авдеев // Вопросы медицинской химии. – 1977. – № 4. – С. 562-571.
3. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции. Пособие для врачей / Под ред. В.С. Соловьева. – М., 2000. – 145 с.
4. Асеева, Т.А. Изучение многокомпонентных лекарственных смесей. Сообщение 2. Отбор сочетаний растений с заданным спектром биологической активности / Т.А. Асеева, Б.Б. Батуев, И.С. Хапкин и др. // Растительные ресурсы. – 1995.– Т. 21, вып. 1. – С. 15-25.
5. Асеева, Т.А. Лекарственные растения тибетской медицины / Т.А. Асеева, К.Ф. Блинова, Г.П. Яковлев. – Новосибирск: Наука. Сибирское отделение, 1985. –154 с.
6. Атлас лекарственных растений России / Под общей ред. В.А. Быкова. – М.: ВИЛАР, 2006. – С. 122-124.
7. Аруин, Л.И. Качество заживления гастродуodenальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии / Л.И. Аруин // Сучасна гастроenterологія. – 2013. – Т. 73, № 5. – С. 92-103.
8. Багинская, А.И. Экспериментальное обоснование применения каланхина, нового лекарственного средства из Kalanchoe Pinnata / А.И. Багинская, Т.Е. Лескова // «Химия, технология, медицина.» Международная конференция, посвященная 75 – летию образования ВИЛАР. Сборник научных трудов. - М. 2006. – Т. XVII. – С.416 - 425.
9. Багинская, А.И. Экспериментальное моделирование в гастроэнтерологии. Практические рекомендации. Часть I. Изучение

секреторной функции желудка; оценка язвенных поражений / А.И. Багинская, Е.В. Ферубко, Е.Н. Курманова и др. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2016. – Т. 19. – № 2. – С. 33-42.

10. Багинская, А.И. Экспериментальное моделирование в гастроэнтерологии. Практические рекомендации. Часть II. Экспериментальные модели "острых" язв желудка / А.И. Багинская, Е.В. Ферубко, Е.Н. Курманова и др. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2016. – Т. 19. – № 3. – С. 32-40.
11. Багинская, А.И. Экспериментальное моделирование в гастроэнтерологии. Практические рекомендации. Часть III. Экспериментальные модели язв желудка, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами и некротирующими агентами / А.И. Багинская, Е.В. Ферубко, Е.Н. Курманова и др. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2016. – Т. 19. – № 4. – С. 33-42.
12. Багинская, А.И. Экспериментальное моделирование в гастроэнтерологии. Практические рекомендации. Часть IV. Экспериментальные модели субхронических и хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки / А.И. Багинская, Е.В. Ферубко, Е.Н. Курманова и др. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2016. – Т. 19. - № 5. – С. 25-34.
13. Багинская, А.И. Экспериментальные модели эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки / А.И. Багинская, Е.В. Ферубко, Е.Н. Курманова и др. – М.: Русский врач, 2017. – 96 с.
14. Базарон, Э.Г. Очерки тибетской медицины / Э.Г. Базарон. – Улан-Удэ, 1994. – 176 с.
15. Барабой, В.А. Растительные фенолы и здоровье человека / В.А. Барабой. – М., 1984 – 160 с.

16. Барнаулов, О.Д. Противоязвенное действие средства из цветков лабазника вязолистного / О.Д. Барнаулов, П.Н. Денисенко // Фармакология и токсикология. – 1990. – Т. 43. – № 6. – С. 700-705.
17. Баторова, С.М. Рецептура препаратов традиционной монгольской медицины / С.М. Баторова, Э.Г. Базарон. – Улан-Удэ, 2015. – 272 с.
18. Белоусов, Ю.Б. Атлас лекарственных средств гастроэнтеролога / Ю.Б. Белоусов, А.С. Румянцев, К.С. Давыдова. – М.: Ремедиум, 2011 – 368 с.
19. Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакология: национальное руководство / Ю.Б. Белоусов, В.Г. Кукес и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 976 с.
20. Биологически активные добавки к пище. Полная энциклопедия / сост. Н.А. Натарова. – СПб., 2001. – 384 с.
21. Блинков, И.Л. Краткая энциклопедия фитотерапии / И.Л. Блинкова, Т.Л. Киселева, Е.В. Цветаева. – М., 1999. – 198 с.
22. Боровиков, В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA / В.П. Боровиков. – М.: Горячая линия. Телеком, 2014. – 288 с.
23. Бородач, В.А. Хирургическое лечение желчнокаменной болезни у больных пожилого и старческого возраста / В.А. Бородач, А.В. Бородач // Хирургия. – 2002. – №11. – С. 38-41.
24. Буданцева, С.А. Сравнительная эффективность стимуляторов репаративных процессов животного и растительного происхождения / С.А. Буданцева, Н.И. Калиниченко и др. // Физиологически активные вещества в медицине. Тезисы докладов V Всесоюзного съезда фармакологов. – Ереван, 1992. – С. 53.
25. Буеверов, А.О. Лекарственные поражения печени / А.О. Буеверов // Российский медицинский журнал. –2012. –№ 3. – с. 107-110.

26. Бурлакова, Е.Б. О возможной роли свободнорадикального механизма в регуляции размножения клеток / Е.Б. Бурлакова // Биофизика. – 1967. – Т.12. - №1. – С. 82-88.
27. Бюгер, А.Ф. Исследование основных патогенетических линий поражений клеток печени в условиях клинической и экспериментальной патологии и подходы к регуляции и купированию этих процессов / А.Ф. Бюгер, А.Я. Майоре // Успехи гепатологии, вып. X. – Рига. – 1982. – С. 12-34.
28. Вайс, Р.Ф. Фитотерапия. Руководство: пер. с нем. / Р.Ф. Вайс, Ф. Финтельманн. – М.: Медицина, 2004. – 552. с.
29. Валенкевич, Л.Н. Болезни органов пищеварения. Руководство по гастроэнтерологии для врачей. / Л.Н. Валенкевич, О.И. Яхонтова. – СПб., 2006. – 656 с.
30. Васильев, В.Е. Острый холецистит: современные технологии лечения / В.Е. Васильев, А.Б. Перунов // Consilium Medicum. – 2001. – №6. – С. 1-7.
31. Вахрушев, Я.М. Внутренние болезни / Я.М. Вахрушев. – Ижевск: Экспертиза, 2000. – 562 с.
32. Венгеровский, А.И. Методические рекомендации по изучению гепатопротективной активности лекарственных средств / А.И. Венгеровский, В.В. Удут, Д.В. Рейхарт // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств – Москва: Гриф и К., 2012. – Часть первая. – 832 с.
33. Венгеровский, А.И. Механизмы действия гепатопротекторов при токсических поражениях печени / А.И. Венгеровский, А.С. Саратиков // Фармакология и токсикология. – 1988. – №1. – С.89-93.
34. Вичканова, С.А., Лекарственные средства из растений. Научное издание / С.А. Вичканова, В.К. Колхир, Т.А. Сокольская и др. – М: АДРИС, 2009. – 432 с.

35. Владимиров, Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков, Г.М. Франк. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
36. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю.А. Владимиров // Вестник РАМН. – 1988. – №7. – С. 43-50.
37. Волынец, А.П. Фенольные соединения в жизнедеятельности растений / А.П. Волынец. – Минск: Беларус. наука, 2013. – 283 с.
38. Галкин, В.А. Принципы диагностики, лечения и профилактики хронического некалькулезного холецистита / В.А. Галкин // Терапевтический архив. – 2001. – №8. – С. 37-39.
39. Галкин, В.А. Современные представления о патогенезе холелитиаза как основа принципов профилактики билиарной патологии / В.А. Галкин // Терапевтический архив. – 2003. – №1. – С.6-9.
40. Ганиткевич, Я.В. Исследование желчи: биохимические и биофизические методы / Я.В. Ганиткевич, Я.И. Карбач. – Киев, 1985. – 136 с.
41. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. – М., 2006. – 602 с.
42. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016-2021 // Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2016. [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/ru/>.
43. Голиков, С.Н. Общие механизмы токсического действия / С.Н. Голиков, И.В. Саноцкий, Л.А. Тиунов. – Л., 1989. – 280с.
44. Голяна, В.И. Роль витаминов А и Е в патогенезе и терапии болезни Боткина. Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. / В.И. Голяна. – М., 1977. – 21 с.

45. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV изд. [Электронный ресурс]. – 2020. – URL: <https://resource.rucml.ru/femb/pharmacopea.php>
46. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – 2020. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/>
47. Грабер, М.А. Руководство по семейной медицине (пер. с англ.) / М.А. Грабер, М.Л. Лантернер. – М., 2002. – 752 с.
48. Григорьев, П.Я. Клиническая гастроэнтерология - 3-е изд., перераб. и доп. / П.Я. Григорьев, А.В. Яковенко – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 768 с.
49. Григорьев, П.Я. Профилактика и лечение болезней органов пищеварения / П.Я. Григорьев, А.В. Яковенко – М., 2003 – 128 с.
50. Гриневич, М.А. Исследование сложных рецептов восточной медицины и их компонентов с помощью ЭВМ. Сообщение 1: Общая характеристика принципов и структуры лекарственной терапии восточной медицины / М.А. Гриневич, Л.А. Зарва, И.И. Брехман // Растительные ресурсы. – 1970. – Т. 6, вып. 1. – С. 45 – 53.
51. Губергриц, Н.Б. Лечение панкреатитов. Ферментные препараты в гастроэнтерологии / Н.Б. Губергриц. – М., 2003. – 100 с.
52. Дадали, В.А. Окислительный стресс в структуре адаптационных реакций организма / В.А. Дадали // Медицинская психология в России: электронный научный журнал [Электронный ресурс]. – 2012. – № 3 (14). – Режим доступа: <http://medpsy.ru>
53. Дадвани, С.А. Желчнокаменная болезнь / С.А. Дадвани, П.С. Ветшев, А.М. Шулудко и др. – М., 2007. – 112 с.
54. Даников, Н. Лечение травами / Н. Даников. – М., 2003 – 192 с.
55. Даргаева, Т.Д. Принципы составления многокомпонентных лекарственных препаратов в тибетской медицине / Т.Д. Даргаева, М.Н.

- Лякина, Т.А. Соцольская и др. // М.: НПЦ ТМГ МЗ РФ, 2000. – С. 244 - 246.
56. Демидов, В.Н. Желчный пузырь / В.Н. Демидов, Г.П. Сидорова // Клиническая ультразвуковая диагностика; руководство для врачей. – М., 2002. – С. 18-23.
57. Джавахян, М.А. Анализ рынка современных средств гепатопротекторного действия / М.А. Джавахян, Ю.С. Канунникова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2012. – № 11. – С. 63-65.
58. Дзюба, В.Ф. Лекарственные растения в фитотерапии: Практическое пособие / В.Ф. Дзюба, В.А. Николаевский, В.М. Щербаков и др. – Воронеж: Изд-во ВГУ, 2004. – 83 С.
59. Дикорастущие полезные растения России / под ред. А.Л. Буданцева, Е.Е. Лесиовской. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2001. – 663 с.
60. Долгов, В.В. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство. Том 1. / В.В. Долгов, В.В. Меньшиков – Москва, 2012. – 928 с.
61. Доценко, А.П. Бескаменный холецистит / А.П. Доценко, Е.И. Чинченко, Д.В. Квелашвили. – Киев, 1990. – 191 с.
62. Дроговоз, С.М. Сравнительное изучение и особенности действия желчегонных препаратов на желчеобразовательную функцию печени в норме и патологии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / С.М. Дроговоз – Харьков, 1972. – 29с.
63. Дубинина, Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты / Е.Е Дубинина – СПб.: Медицинская пресса, 2006. – 400 с.

64. Евдокимова, О.В. Желчегонные средства растительного происхождения / О.В. Евдокимова // Новая аптека. Аптечный ассортимент. – 2007. – № 8. – С. 36 - 39.
65. Еремина, Е.Ю. Системные проявления болезней органов пищеварения / Е.Ю. Еремина, Е.И. Ткаченко. – Саранск, 2000. – 200 с.
66. Ефимова, Т.Е. Лекарственные свойства растений / Т.Е. Ефимова. – М., 2003. – 416 с.
67. Жигаев, Г.Ф. Хроническое нарушение дуоденальной проходимости в патологии органов гастропанкреатодуоденальной зоны; хирургическая коррекция / Г.Ф. Жигаев, А.Л. Кросс, В.М. Кузнецов и др. // Вестник БГУ, сер. Медицина. – 2002. – Вып. 1, часть 2. – С. 14-35.
68. Запрометов, М.Н. Фенольные соединения. Распространение, метаболизм и функции в растениях / М.Н. Запрометов. – М.: Наука, 1994, 272 с.
69. Златкина, А.Р. Фармакотерапия хронических болезней органов пищеварения / А.Р. Златкина. – М., 1998. – 288 с.
70. Зеленков, В.Н. Показатели суммарной антиоксидантной активности растительного сбора желчегонного действия при термодегидратации при 105°C / В.Н. Зеленков, А.А. Лапин, Е.В. Ферубко и др. // Актуальная биотехнология. – 2019. – № 3 (30). – 389-390.
71. Земцова, Г.Н. Флавоноиды как лекарственные препараты / Г.Н. Земцова, В.А. Бандюкова // Фармация. – 1982. – №3 – С.68-70.
72. Зенков, Н.К. Оксидательный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньшикова. – М.: МАИК «Наука Интерпериодика», 2001. – 343 с.
73. Зенков, Н.К. Внутриклеточный окислительный стресс и апоптоз / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньшикова, Н.Н. Вольский и др. // Успехи современной биологии. – 1999. – Вып.5. – С. 439-449.

74. Зинченко, В.В. Биологически активные вещества девясила высокого и создание на их основе лечебных препаратов / В.В. Зинченко, Н.С. Хворост, Г.В. Оболенцева и др. // Актуальные вопросы поиска и технологии лекарств. – Харьков, 1991. – С. 208.
75. Зузук, Б.М. Золототысячник зонтичный (син. Золототысячник малый) — *Erythraea centaurium* Pers. (син. *Centaureum erythraea* Rafn., *Centaureum umbellatum* Gilib.) / Б.М. Зузук, Р.В. Куцик, А.Т. Недоступ и др. // Провизор. – 2003. – № 15. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.provisor.com.ua/archive/2003/N15/art\\_34.php](http://www.provisor.com.ua/archive/2003/N15/art_34.php)
76. Ибрагимова, В.С. Китайская медицина. Методы диагностики и лечения. Лекарственные средства. Чжень-цзю терапия. / В.С. Ибрагимова. – М.: «АНТАРЕС», 1994. – 637 с.
77. Иванников, И.О. Общая гепатология / И.О. Иванников, В.Е. Сюткин. – М., 2003. – 160 с.
78. Иваненкова, Р.А. Нейрогуморальная регуляция процессов желчеобразования и желчевыведения / Р.А. Иваненкова // Клиническая медицина. 1986. – № 4. – С. 24-31.
79. Иванов, И.И. Эстафетные механизмы в процессах перекисного окисления липидов биологических мембран / И.И. Иванов // Успехи биологической химии, вып. XXУ. – М., 1984. – С. 110-124.
80. Ивашкин, В.Т. Гастроэнтерология: национальное руководство / В.Т. Ивашкин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 704 с.
81. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, И.В. Маев, и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – № 26 (6). – С. 40-54.
82. Инфекционные болезни: национальное руководство/ Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 872 с.

83. Кадацкая, Д.В. Нейротропная активность фитопрепаратов, содержащих флавоноиды: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Д.В. Кадацкая – Самара, 2005. – 24 с.
84. Калужная, О.А. Оценка отдаленных результатов лечения пациентов с язвенной болезнью желудка / О.А. Калужная, Р.Р. Тухватшин // Инновационная наука. – 2016. - № 7-8. – С. 118-120.
85. Карбач, Я.И. Количественное определение желчных кислот в желчи и крови с применением хроматографического метода / Я.И. Карбач // Биохимия. – 1961. – № 2 – С.305-307.
86. Карузина, И.И. Выделение и свойства цитохрома Р<sub>450</sub> из микросом печени кроликов. / И.И. Карузина, Г.И. Бачманова, Д.Э. Менгазетдинов и др. // Биохимия. – 1979. – № 6. – С. 1049-1057.
87. Касаткина, О.Т. Влияние окружения на реакционную способность (р-каротина по отношению к кислороду и свободным радикалам / О.Т. Касаткина, З.С. Карташева, Т.В. Лобанова и др. // Биологические мембранны – 1998. – № 15 (2). – С. 168-175.
88. Киселева, Т.Л. Кинетический синергизм в фитотерапии: традиционные препараты с точки зрения современных научных представлений / Т.Л. Киселева // Традиционная медицина. – 2011. – № 2. – 50-57.
89. Колобов, С.В. Гастроиммунотерапия / С.В. Колобов, И.В. Ярема. – М., 2001. – 176 с.
90. Колхир, В.К. Разработка гастро- и гепатопротекторных средств на основе лекарственного растительного сырья. Опыт ВИЛАР / В.К. Колхир, А.И. Багинская, Т.А. Сокольская и др. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2013. – № 11. – С. 41-47.

91. Комаров, Ф.И. Диагностика и лечение внутренних болезней / Ф.И. Комаров, А.И. Хазанов, А.В. Калинин и др. – М., 1999. – Т. 3. – 528 с.
92. Комов, В.П. Биохимия / В.П. Комов, В.Н. Шведова. – М.: Дрофа, 2008. – 638 с.
93. Королюк, М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова и др. // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
94. Корсун, В.Ф. Лекарственные растения в гепатологии / В.Ф. Корсун, С.М. Николаев, Т.Д. Даргаева и др. – М.: Русский врач, 2005. – 274 с.
95. Корсун, В.Ф. Лекарственные растения и болезни печени / В.Ф. Корсун, С.М. Николаев, Н.А. Огренич и др. – М.: Издательство Мэйлер, 2014. – 320 с.
96. Корсун, В.Ф. Руководство по клинической фитотерапии. Лекарственные растения в гастроэнтерологии / В.Ф. Корсун, К.А. Пупыкина, Е.В. Корсун. – М.: Практическая медицина, 2008. – 464 с.
97. Корсун, В.Ф. Энциклопедия фитотерапии. Травы жизни профессора Корсуна / В.Ф. Корсун, Е.В. Корсун. – М.: ЗАО Центрополиграф, 2007. – 443 с.
98. Крылов, А.А. Руководство по фитотерапии / А.А. Крылов, В.А. Марченко. – СПб.: Питер, 2000. – 235 с.
99. Курашвили, Л.В. Содержание триглицеридов в липопротеидах высокой плотности у больных бескаменным холециститом / Л.В. Курашвили, О.С. Измайлова, Г.В. Новоженина и др. // Казанский медицинский журнал. – 2002. – № 2. – С. 102-105.
100. Курилович, С.А., Иммунологический анализ наследственной предрасположенности к дуodenальной язве / С.А. Курилович, Л.Г. Шлыкова, В.И. Коненков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1999. – № 5. – С.31.

101. Куркин, В.А. Актуальные аспекты создания импортозамещающих лекарственных растительных препаратов / В.А. Куркин, И.К. Петрухина // Фундаментальные исследования. – 2014. – Т.11, № 2. – С. 366-371.
102. Куркин, В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов) / В.А. Куркин. – Самара: ООО «Офорт», 2007. –1239 с.
103. Куркин, В.А. Флавоноиды как биологически активные соединения лекарственных растений / В.А. Куркин, А.В. Куркина, Е.В. Авдеева // Фундаментальные исследования. – 2013. – Т.11, № 9. – С. 1897-1901.
104. Куцик, Р.В. Каштан конский *Aesculus hippocastanum* L. (Аналитический обзор) / Р.В. Куцик, Б.М. Зузук, В.В. Дьячок // Провизор. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.provisor.com.ua>
105. Ладынина, Е.А. Фитотерапия / Е.А. Ладынна, Р.С. Морозова. – Л., 1987. – 208 с.
106. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик. – М.: Практическая Медицина. – 2011. – 480 с.
107. Лапин, А.А. Применение метода гальваностатической кулонометрии в определении антиоксидантной активности различных видов биологического сырья и продуктов их переработки / А.А. Лапин, Н.Г. Романова, В.Н. Зеленков – М.: МСХА имени. К.А. Тимирязева, 2011. –197 с.
108. Лапина, Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуodenальной слизистой оболочки / Т.Л. Лапина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 5. – С. 75–80.
109. Лапина, Т.Л. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки / Т.Л. Лапина // Consilium medicum. – 2002. – С. 20.

110. Лебедев, В.П. Клиническая фитотерапия / В.П. Лебедев. – Новосибирск, 2003. – 386 с.
111. Левицкий, А.П. Хлорогеновая кислота: биохимия и физиология / А.П. Левицкий, Е.К. Вертикова, И.А. Селиванская // Мікробіологія і біотехнологія. – 2010. – № 2. – С.6-20.
112. Лесиовская, Е.Е. Критерии доклинической оценки эффективности и безопасности лекарственного растительного препарата / Е.Е. Лесиовская, Т.Н. Савватеева-Любимова // Биомедицина. – 2011. – № 3. – С. 91-94.
113. Ли, И.А. Экспериментальное изучение противоизвенных и антиоксидантных свойств экстракта из лекарственных растений / И.А. Ли, А.М. Попов, О.Б. Веселова // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы VII Международного форума «Фитофарм». – СПб., 2003. – С. 2006–2008.
114. Лиир, Г. Важная триада: печень, желчные пути, поджелудочная железа / Г. Лиир. – М., 2003. – 224 с.
115. Логинов, А.С. Медикаментозное лечение желчнокаменной болезни / А.С. Логинов // Терапевтический архив. – 1985. – №2. – С.3-5.
116. Логинов, А.С. Язвенная болезнь и Helicobacter Pylori. Новые аспекты патогенетической терапии / А.С. Логинов, Л.И. Аурин, А.А. Ильченко.– М., 1993. – 230 с.
117. Лубсандоржиева, П.Б. Методологический подход к созданию многокомпонентных лекарственных растительных средств для лечения заболеваний органов пищеварения / П.Б. Лубсандоржиева, Е.В. Ферубко, Т.Д. Даргаева // Традиционная медицина. – 2018. – № 3. – С. 35-39
118. Лубсандоржиева, П.-Н.Б. Разработка и стандартизация фитосредств для лечения и профилактики заболеваний органов пищеварения / П.-Н.Б. Лубсандоржиева. – Улан-Удэ: Изд-во БНЦ СО РАН, 2016. – 280 с.
119. Лубсандоржиева, П.Б. Сравнительный анализ показателей количественного определения действующих веществ в лекарственном

- растительном сырье, назначаемом при заболеваниях органов пищеварения, по требованиям некоторых фармакопей / П.Б. Лубсандоржиева, Е.В. Ферубко, Т.Д. Даргаева // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2019. – № 1 (23). – С. 4-15
120. Лубсандоржиева, П.Б. Стандартизация гепатопротекторного сбора / П.Б. Лубсандоржиева, Е.В. Ферубко, Т.Д. Даргаева // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2019. – Т. 22. – № 8. – С. 21-27.
121. Лузина, Е.В. Возможные механизмы развития заболеваний желчевыводящих путей в условиях Забайкалья / Е.В. Лузина, В.Н. Иванов, Ю.В. Пархоменко / Клиническая медицина. – 2000. – №4. – С. 34-36.
122. Луценко, С.В. Нанобиотехнология и медицина / С.В. Луценко, Н.Б. Фельдман, Е.В. Луценко и др. – Москва, 2010. – 280 с.
123. Луценко, С.В. Основы регуляции физиологической активности клетки / С.В. Луценко Н.Б. Фельдман, Е.В. Луценко и др. – Москва, 2014. – 320 с.
124. Луценко, С.В. Растительные флаволигнаны. Биологическая активность и терапевтический потенциал / С.В. Луценко, Н.Б. Фельдман, Е.В. Луценко и др. – Москва, 2016. – 236 с.
125. Маев, И.В. Болезни желудка / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015. – 967 с.
126. Маев, И.В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: различные подходы к современной консервативной терапии / И.В. Маев, А.А. Самсонов // Гастроэнтерология. – 2004. – № 6 (1). – С. 10-15.
127. Махакова, Г.Ч. Фармакологическая регуляция свободнорадикальных процессов при язвенной болезни / Г.Ч. Махакова, В.А. Орлов, С.М. Николаев. – Улан-Удэ: Изд-во БНЦ СО РАН, 2001. – 193 с.

128. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М., 2012. – 1216 с.
129. Маянский, Д.Н. Хроническое воспаление / Д.Н. Маянский. – М., 1991 – 272 с.
130. Меерсон, Ф.З. Предупреждение стрессовых повреждений и повышение выносливости организма к физической нагрузке с помощью физических факторов / Ф.З. Меерсон // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1994. – №1. – С. 11-19.
131. Меньшикова, Е.Б. Биохимия окислительного стресса: оксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, С.М. Шергин. – Новосибирск, 1994. – 203 с.
132. Меньшикова, Е.Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков. – М.: Слово, 2006. – 556 с.
133. Минаева, В.Г. Лекарственные растения Сибири / В.Г. Минаева. - Новосибирск, 1996. – 340 с.
134. Митрофанова, И.Ю. Методологические основы выбора растительных объектов в качестве источников фитопрепаратов // И.Ю. Митрофанова, А.В. Яницкая, Д.В. Бутенко // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 20 (2). – С. 405 - 408.
135. Михайлова, Е.В. Влияние концентрации ионов водорода, магния и марганца на активность митохондриальной НАД-малальдегидрогеназы из гепатоцитов крысы при токсическом гепатите / Е.В. Михайлова, Т.Н. Попова, О.А. Сафонова // Микроэлементы в медицине. – 2008. – № 1-2. – С. 22-26.
136. Морозов, Ю.А. Нарушения системы гемостаза при патологии печени и их диагностика / Ю.А. Морозов, Р.В. Медников, М.А. Чарная //

- Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии. – 2014. – № 1. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [cyperleninka.ru/article/n/137](http://cyperleninka.ru/article/n/137).
137. Мышкин, В.А. Окислительный стресс и повреждение печени при химических воздействиях / В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров. – Уфа, 2010. – 176 с.
138. Николаев, С.М. Влияние фитосредств на состояние гуморального звена иммунного ответа / С.М. Николаев, В.Б. Хобракова, Л.Б. Бураева // Вестник БГУ, сер. Медицина. – 2002. – Вып. 2. – С. 34-37.
139. Николаев, С.М. Многокомпонентные средства традиционной медицины как регулирующие фармакологические системы / С.М. Николаев // Байкальские чтения. – СПб.: Медкнига - ЭЛБИ, 2008. – С. 140-142.
140. Николаев, С.М. Общие принципы составления многокомпонентных лекарственных препаратов в тибетской медицине / С.М. Николаев, Д.Б. Дашиев, С.М. Баторова // Фармация. – 1988. – № 2. – С. 51-54.
141. Николаев, С.М. О мембраностабилизирующем действии растительных фенольных соединений / С.М. Николаев // Бюллетень СО АМН СССР. – 1983. – № 6. – С. 66-69.
142. Николаев, С.М. О регулирующем действии многокомпонентных биологически активных добавок / С.М. Николаев // Биологически активные добавки в профилактической и клинической медицине. – Улан-Удэ, 2003. – С. 9-10.
143. Николаев, С.М. Перспективы использования многокомпонентных препаратов в фармакотерапии заболеваний / С.М. Николаев, А.Г. Мондодоев, Л.Н. Шантанова // Medicus. – 2015. – № 6 (6). – С. 139-141.
144. Николаев, С.М. Растительные лекарственные препараты при повреждениях гепатобилиарной системы / С.М. Николаев. – Новосибирск, 1992. – 155 с.

145. Николаев, С.М. Фитофармакотерапия и фитофармакопрофилактика заболеваний / С.М. Николаев. – Улан-Удэ: Изд-во БГУ, 2012. –286 с.
146. Николаева, Г.Г. Растения, применяемые народами СССР при заболеваниях печени и желчевыводящих путей / Г.Г. Николаева // Растительные ресурсы. – 1997. – № 2. – С. 396 - 403.
147. Никонов, Г.К. Основы современной фитотерапии / Г.К. Никонов, Б.М. Мануйлов. – М.: Медицина, 2011. – 518 с.
148. Новиков, В.Е. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами, и её профилактика / В.Е. Новиков, О.Н. Крюкова, А.В. Крюкова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т. 71, № 5. – С. 69-72.
149. Носаль, М.А. Лекарственные растения и способы их применения в народе / М.А. Носаль, И.М. Носаль. – Киев: Гос. издательство УССР, 1959. – 256 с.
150. Оболонцева, Г.В. Влияние некоторых природных веществ на язвенное поражение желудка крыс, вызванное ацетилсалicyловой кислотой / Г.В. Оболонцева, Я.И. Хаджай, А.И. Видюкова и др. // Бюллетень экспериментальной медицины. – 1984. – № 3. – С. 39-40.
151. Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство: Монография / Под ред. О.Г. Хурцилавы, Н.Н. Плужникова, Я.А. Накатиса. — СПб.: Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2012. – 340 с.
152. Осетрова, О.И. Об оптимальном количестве ингредиентов в рецептах (на примере использования горца змеиного) / О.И. Осетрова // Первая республиканская конференции по медицинской ботанике Тезисы докладов. – Киев: «Наукова думка», 1984. – с. 182– 183.
153. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики – [Электронный ресурс] – Режим доступа: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/)

154. Панфилов, С.А. Диагностика заболеваний печени, билиарного тракта, селезенки и надпочечников с курсом патологической анатомии / С.А. Панфилов, Е.В. Панфилова. – М., 2003. – 215 с.
155. Патент 2689379 Российской Федерации. Способ получения средства, обладающего антигепатотоксической активностью / Е.В. Ферубко, С.М. Николаев, Т.Д. Даргаева. – № 2019106135/19, заявл. 05.03.2019, опубл. 28.05.2019. – Бюл. № 16.
156. Патент 2700681 Российской Федерации. Средство, обладающее желчегонной активностью, и способ его получения / Е.В. Ферубко, С.М. Николаев, Т.Д. Даргаева. – № 2019118288/19, заявл. 13.06.2019, опубл. 19.09.2019. – Бюл. № 26.
157. Патент 2711048 Российской Федерации. Противоязвенный сбор лекарственных растений / Е.В. Ферубко, К.А. Пупыкина, С.М. Николаев. – № 2019100964/19 заявл. 10.01.2019 опубл. 14.01.2020. – Бюл. № 2.
158. Патудин, А.В. Биологически активные вещества гомеопатического лекарственного сырья / А.В. Патудин, Н.С. Терешина, В.С. Мищенко и др. – Москва, 2009. – С. 122-123.
159. Пашинский, В.Г. Лечение травами / В.Г. Пашинский. – Новосибирск: Наука, 1989. – 145 с.
160. Петухов, В.А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения / В.А. Петухов. – М., 2003. – 128 с.
161. Племенков, В.В. Введение в химию природных соединений / В.В. Племенков. – Казань, 2001. – 376 с.
162. Потапович, А.И. Антиоксидантная активность флавоноидов в системе микросомального перекисного окисления / А.И. Потапович, В.А. Костюк // Сборник научных трудов «Кислородные радикалы в химии, биологии, медицине». –1998. – С. 187-190.

163. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук. для практикующих врачей / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Литтерра, 2003. – 1046 с.
164. Реестр лекарственных средств. – 2020. – [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.rlsnet.ru>
165. Роговский, В.С. Антигипертензивная и нейропротекторная активность кверцетина и его производных / В.С. Роговский, Н.Л. Шимановский, А.И. Матюшин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т.75, № 9. – С. 37-41.
166. Романенко, И.А. Динамика метаболических показателей, маркеров окислительного стресса и повреждения сосудистой стенки при лечении 213 больных ожирением с предиабетом / И.А. Романенко, Т.С. Полятыкина, Н.В. Маврычева и др. // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, №3. – С. 221-224.
167. Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 864 с.
168. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
169. Руководство по хроническому гепатиту В: профилактика, помочь и лечение // Всемирная организация здравоохранения. – Копенгаген, 2015 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/publications/2016/guidelines-for-the-prevention,-care-and-treatment-of-persons-with-chronic-hepatitis-b-infection-2015>
170. Сайбель, О.Л. Изучение фенольных соединений травы цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus L.*) / О.Л. Сайбель, Т.Д. Даргаева, К.А. Пупыкина // Башкирский химический журнал. – 2016. – № 1 – с. 53-58.
171. Самбукова, Т.В. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии / Т.В. Самбукова, Б.В. Овчинников, В.П.

- Ганапольский и др. // Обзоры по клинической фармацологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – № 2. – С. 56-63.
172. Салова, Т.Ю. Теоретические аспекты получения биологически активных веществ из растительного и животного сырья / Т.Ю. Салова, Н.Ю. Громова // Успехи современного естествознания. – 2016. – № 3. – С. 39-43.
173. Семенихин, И.Д. Энциклопедия лекарственных растений, возделываемых в России. Том 1. / И.Д. Семенихин, В.И. Семенихин. – М.: ОАО "Щербинская типография", 2013. – 240 с.
174. Сергеев, П.В. Влияние антиоксидантов на быструю вспышку  $\text{Fe}^{2+}$ -индуцированной хемилюминесценции / П.В. Сергеев, А.Г. Белых, С.А. Чукаев и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология - 1992. - №2. - С. 60-62.
175. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М.: Медицина, 2000. – 352 с.
176. Сизых, Т.П. Клиникоэпидемическая оценка эффективности краткосрочного курса лечения больных хроническим холециститом на курорте «Аршан» / Т.П. Сизых, Л.П. Ковалева, Л.А. Сороковикова и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2002. – № 3. – С. 38-44.
177. Сирота, Т.В. Антиоксидантные свойства пара-аминобензойной кислоты и ее натриевой соли / Сирота Т.В., Лямина Н.Е., Вайсфельд Л.И. // Биофизика. – 2017. – № 5 (Т. 62). – С. 846-851.
178. Скакун, Н.П. Сравнительное действие атропина и метацина на внешнесекреторную функцию печени / Н.П. Скакун, А.Н. Олейник // Фармакология и токсикология. – 1967. – Т. 30. – № 3. - С. 334-337.
179. Скворцов, В.В. Лансопразол в терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / В.В. Скворцов, О.В. Фатеева, Е.М. Скворцова // Медицинский совет. – 2019. – № 3. – С. 125-129.

180. Скворцов, В.В. Современные ингибиторы протонной помпы в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / В.В. Скворцов, У.А. Халилова // Поликлиника. – 2015. – № 1. – С. 41-45.
181. Смолянский, Б.Л. Диетология: Новейший справочник для врачей / Б.Л. Смолянский, В.Г. Лифляндский. – М.: Эксмо, 2003. – 815 с.
182. Соколов, С.Я. Справочник по лекарственным растениям / С.Я. Соколов, И.П. Замотаев. – М.: Медицина, 1990. – 510 с.
183. Соколов, С.Я. Фитотерапия и фитофармакология. Руководство для врачей / С.Я. Соколов. – М.: МИА, 2000. – 976 с.
184. Сперанский, А.Д. Элементы построения теории медицины / А.Д. Сперанский. – М.-Л.: Медгиз, 1935. – 280 с.
185. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л.А. Даниловой. – СПб. – 2003. – 736 с.
186. Стальная, И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот / И.Д. Стальная // Современные методы в биохимии. – М., 1977. – С. 66-68.
187. Темирбулатов, Р.А. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р.А. Темирбулатов, Е.И. Селезнев // Лабораторное дело. – 1981. – № 4. – С. 209-211.
188. Тихомирова, Г.И. Научное обоснование концептуально-организационных подходов к реабилитации больных с патологией органов пищеварения: автореферат диссертации доктора медицинских наук: 14.02.03 // Г.И. Тихомирова – М., 2013. – 48 с.
189. Турова, А.Д. Лекарственные растения СССР и их применение / А.Д. Туров. – М.: Медицина, 1974. – С. 218-222.
190. Тутельян, В.А. Биологически активные добавки в питании человека / В. А. Тутельян, Б.П. Суханов, А.Н. Австриевских и др. – М., 1999. – 296 с.

191. Фарнсворт, Н.Р. Терапия лекарственными растениями / Н.Р. Фарнсворт, О. Акереле, О.С. Бингел и др. // Бюллетень ВОЗ. – 1985. – Т. 63. – № 6. – С. 1-16.
192. Фархутдинов, Р.Р. Свободнорадикальное окисление: мифы и реальность / Р.Р. Фархутдинов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2006. – Т. 1. – № 1. – С. 146 - 152.
193. Фитопрепараты ВИЛАР: Научно-справочное издание / Под ред. Т.А. Сокольской. – М.: Борус – Пресс, 2009. – 255 с.
194. Хомерики, С.Г. Механизмы развития окислительного стресса при хеликобактерной инфекции и антиоксидантные свойства H<sub>2</sub>-блокаторов / С.Г. Хомерики, В.Г. Жуховицкий Н.М. Хомерики и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – Т. X, № 5. – С. 40-47.
195. Хрячков, В.В. Клинические лекции по хирургии гепатопанкреатодуodenальной зоны / В.В. Хрячков. – Ханты-Мансийск., 2003. – 210 с.
196. Циммерман, Я.С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 224 с.
197. Циммерман, Я.С. Очерки клинической гастроэнтерологии / Я.С. Циммерман. – Пермь, 1992. – 74 с.
198. Чеботарёва, А.А. Метаболиты оксида азота в тканях, сыворотке крови, мононуклеарных и мезенхимальных стволовых клетках / А.А. Чеботарёва, И.А. Комаревцева, Р.М. Юсуф и др. // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2016. – № 2. -С. 90-95.
199. Черешнев, В.А. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев// Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, №1-2. – С. 9-20.

200. Чернух, А.М. Очерки общей (теоретической) патологии / А.М. Чернух // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1983. – № 3. – С. 51-78.
201. «Чжуд-ши». Канон тибетской медицины. / Перевод с тибетского, предисл., примеч., указатели Д.Б. Дашиева. – Москва: Восточная литература, 2001. – 766 с.
202. Шахмарданова, С.А. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине / С.А. Шахмарданова, О.Н. Гулевская, В.В. Селецкая // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. – № 3. – С. 4-15.
203. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчевыводящих путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. Пер. с англ. – М., 1999. – 864 с.
204. Шептулин, А.А. Алгоритм лечения больных язвенной / А.А. Шептулин, Д.Р. Хакимова // Русский Медицинский Журнал. – 2003. – Т. 11. – №2. – С. 18-26.
205. Эльштейн, Н.В. Ошибки в гастроэнтерологической практике / Н.В. Эльштейн. – М., – 1998. – 224 с.
206. Эльштейн, Н.В. Современная гастроэнтерология: спорные клинико-эпидемиологические вопросы / Н.В. Эльштейн // РМЖ. – 1997. – Т. 4, № 4. – С.28-31.
207. Эмануэль, Н.М. Механизм синергетического действия смесей ингибиторов в процессах окисления / Н.М. Эмануэль, З.К. Майзус, Г.В. Карпухина, М. Я. Мескина. – Москва, – 1973. – 38 с.
208. Ющук, Н.Д. Лечение хронического гепатита С в России: современные возможности и ближайшие перспективы / Н.Д. Ющук// Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 2. – С. 86-95.
209. Яковенко, Э.П. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Патогенетические подходы к терапии / Э.П.

Яковенко // Лекции для практикующих врачей. – М.: Русский врач, 2012. – С. 253-264.

210. Яковлева, И.В. Сопоставление антиоксидантных свойств новых препаратов, производных биофлавоноидов и дубильных веществ / И.В. Яковлева, О.А. Герасимова, И.В. Карбушева и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология – 2001. – Т. 64, № 2. – С. 55-59.

211. Agrawal, A.D. Pharmacological activities of flavonoids: a review / A.D. Agrawal // Int. Journal Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology. – 2011. – Vol. 4. – P. 1394-1398.

212. Akanksha, P. A detailed review on: recent advances, pathophysiological studies and mechanism of peptic ulcer / P. Akanksha, S. Nikita, W. Pranay, et al. // Research journal of pharmacology and pharmacodynamics. – 2019. – Vol. 11, № 4. – P. 165-170.

213. Alok, S. Herbal antioxidant in clinical practice: a review / S. Alok, S.K. Jain, A. Verma et al. // Asian Pac. J. Trop. Biomed. - 2014. - Vol. 4. - P. 78-84.

214. Ambriz-Perez D.L. Phenolic compounds: Natural alternative in inflammation treatment. A review / D.L. Ambriz-Perez, N. Leyva-Lopez et al. // Cogent Food & Agriculture – 2016. – Vol. 2. – P. 1-14.

215. Armatu, A. Determination of antioxidant and radical scavenging activity of *Inula helenium* L. roots / A. Armatu, S. Colceru-Mihul, D. Ocnaru, et al. // Planta Med. – 2008. – Vol. 74. – № 9. – P. 209.

216. Arora, A. Structure-activity relationships for antioxidant activities of a series of flavonoids in a liposomal system / A. Arora, M.G. Nair, G.M. Strasburg // Free Rad. Biol. & Med. – 1998. – Vol. 24. - № 9. – P. 1355-1363.

217. Athaydes, B.R. Avocado seeds (*Persea americana* Mill.) prevents indomethacin-induced gastric ulcer in mice / B.R. Athaydes, G.M. Alves, A.L. E. Monteiro de Assis, et al. // Food Research International. – 2019. – V. 119. – P. 751-760.

218. Awaad, A.S. Natural products in treatment of ulcerative colitis and peptic ulcer / A.S. Awaad, R.M. El-Meligy, G.A. Soliman // Journal of Saudi Chemical Society. – 2013. – Vol. 17. – P. 101-124.
219. Bao, Y.-F. Antioxidant activities of cold-nature Tibetan herbs are significantly greater than hot-nature ones and are associated with their levels of total phenolic components / Y.-F. Bao, J.-Y. Li, L.-F. Zheng et al. // Chinese Journal of Natural Medicines. – 2015. – Vol. 13, №8. – P. 609-617.
220. Batkhuu, J. Antihelicobacterial and antioxidant activities of Mongolian medicinal plants / J. Batkhuu, B. Khishigbuyan, G. Feierl, A. H. Brantner // Planta Med. – 2007. – Vol. 73. – P. 142.
221. Beecher, G.R. Proanthocyanidins: biological activities associated with human health / G.R. Beecher // Pharmaceutical Biology. – 2004. – Vol. 42. – Suppl. – P. 2-20.
222. Belaiche, P. Traite de Phytotherapie et d'Aromatherapie. Vol. 2. Les Moladies infoctitnses. / P. Belaiche. – Paris, 1979. – 442 p.
223. Bhattacharyya, A. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases / A. Bhattacharyya, R. Chattopadhyay, S. Mitra et al. // Physiol. Rev. – 2014. – Vol. 94. – P. 329-354.
224. Cavallini, L. Comparative evaluation of antiperoxidative action of Silymarin and other flavonoids / L. Cavallini, A. Bindoly, N. Siliprandi // Pharmacol. Res. Commun. – 1978. – V. 10. – P. 133-136.
225. Chiverton, S. G. Relationship between inhibition of acid secretion and healing of peptic ulcers / S. G. Chiverton, R. H. Hunt // Scand. Journal Gastroenterol. – 1989. – Vol. 166. – P.43-47.
226. Charles, D.J. Antioxidant properties of spices, herbs and other sources (e-book) / D.J. Charles. – Springer; New York; Heidelberg; Dordrecht; London, 2013. – 588 p.

227. Chaudière, J. Intracellular Antioxidants: from chemical to biochemical mechanisms / J. Chaudière, R. Ferrari-lliou // Food Chem. Toxicol. – 1999. – Vol. 37. – P. 949-962.
228. Chaudhary, S. Indian medicinal plants used in liver disease: a short review / S. Chaudhary, P. Ajay. // Pharmacognosy Journal – 2011. – Vol. 3. – №19. – P. 91-94.
229. Chiang, L.C. Antiviral activity of *Plantago major* extracts and related compounds *in vitro* / L.C. Chiang, W. Chaing, M.Y. Chang et al. // Antiviral Res. – 2002. – Vol. 55. – № 1. – P. 53-62.
230. Chrubasik, E.A Comprehensive review on nettle effect and efficacy pro- files, Part I: herba urticae / E. Chrubasik., B.D. Roufogalis, H. Wagner et al. // Phytomedicine. – 2007. – Vol. 14. – P. 423-435.
231. Claesson, B.J. Biliary microflora in acute cholecystitis and the clinical implications / B.J. Claesson, D. Holmlund, T. Matzsch // Acta Chir. Scand. – 1984. – Vol. 150. – P. 229-237.
232. Cutler, R.G. Critical reviews of oxidative stress and aging. Advances in Basic Science, Diagnostics and Intervention / R.G. Cutler, H. Rodriquez – New Jersey, London; Singapore; Hong Kong: World scientific, 2003. – Vol. I. – 822 p.
233. Daher, C.F. Effect of *Urtica dioica* extract intake upon blood lipid profile in the rats / C.F. Daher, K.G. Baroody, G.M. Baroody // Fitoterapia. – 2006. – Vol. 77. – P. 183-188.
234. Di Carlo, G. Flavonoids: olds and new aspects of a class of natural therapeutic drugs / G. Di Carlo, N. Mascolo, A.A. Izzo et al. // If Life Sciences. – 1999. – Vol. 65. – P. 337-353.
235. Demling, L. Gastroenterologie / L. Demling. – Munchen. – 2000. – 80 s.
236. Deriu, A. Antimicrobial activity of *Inula helenium* L. essential oil against Gram-positive and Gram – negative bacteria and *Candida* sp.p. / A. Deriu, S. Zanetti, L. A. Sechi // Inter. Journal of Antimicrobial Agents. – 2008.

- Vol. 31. – P. 581- 592.
237. Dhami, N. Phytochemical variation: how to resolve the quality controversies of herbal medicinal products? / N. Dhami, A. D. Mishra // J. of Herbal Medicine. – 2015. – Vol. 5. – P. 118-127.
238. Dhiman, R.K. Herbal medicine for liver diseases / R.K. Dhiman, Y.K. Chawla // Digestive diseases and sciences. – 2005. – Vol. 50, №10. – P. 1807-1812.
239. Esmaeili, M.A. Antioxidant and protective properties of six *Tanacetum* species against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in K562 cell line: A comparative study / M.A. Esmaeili, A. Sonbodi, M.A. Noushabadi // Food Chemistry. – 2010. – Vol. 121. – P. 148-155.
240. Falcão, H.S. Plants of American continent with antiulcer activity / H.S. Falcão, I.R. Mariath, F.M. Diniz et al. // Phytomedicine. – 2008. – Vol. 15. – P. 132-146.
241. Farghali, H. Sylimarin effects on intracellular calcium and cytotoxicity - a study in perfused rat hepatocytes after oxidative stress injury / H. Farghali, L. Kamenicova, S. Hynie et al. // Pharmacol. Res. – 2000. – Vol. 41. – P. 231-237.
242. Fauron, R. Guide pratique de phytotherapie. Encyclopedie medicale de prescription phytotherapeutique / R. Fauron, R. Moatti, G. Donadieu – Paris: Maloine, 1984. – 840 p.
243. Folch, J. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal. tissues / J. Folch, M. Less, A.G.H. Sloane-Stanley // Journal of Biological Chemistry. – 1957. – Vol. 226. – P. 497-509.
244. Froehlicher, T. Phenolic profiles and antioxidative effects of hawthorn cell suspensions, fresh fruits, and medicinal dried parts / T. Froehlicher, T. Hennebelle, F. Martin-Nizard et al. // Food Chemistry. – 2009. – Vol. 115. – P. 857-903.

245. Galicia-Moreno, M. The role of oxidative stress in the development of alcoholic liver disease / M. Galicia - Moreno, G. Gutierrez - Reyes / Revista de Gastroenterologia de Mexico. – 2014. – Vol. 72. – № 2. – P. 135 - 144.
246. Geng, J. Practical Traditional Chinese and Pharmacology: Herbal Formulas / J. Geng, W. Huang, T. Ren, X. Ma – Beijing: New World Press, 1991. – 259 p.
247. Goldman, P. Herbal medicines today and the roots of modern pharmacology/ P. Goldman // Ann. Intern. Med. – 2001. – 135 (8 Pt. 1). – P. 594–600.
248. González-Gallego, J. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of dietary flavonoids / J. González-Gallego, M.V. García-Mediavilla, S. Sánchez-Campos et al. // Polyphenols in Human Health and Disease. – 2014. – Vol. 1(32). – P. 435-452.
249. Goun, E. A. Anticancer and antithrombin activity of Russian plants / EA. Goun, V.M. Petrichenko, S.U. Solodnikov et al. // Journal of Ethnopharmacology. – 2002. – Vol. 81. – P. 337-342.
250. Gülçin, I. Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L.) / I. Gülçin, I. Küfrevoğlu, M. Oktay, et al. // Journal of Ethnopharmacology. – 2004. – Vol. 90. – № 2–3. – P. 205-215.
251. Guo, D. Modernization of traditional Chinese medicine / D. Guo, A. Lu, L. Liu // Journal of Ethnopharmacology. – 2012. – Vol. 141. – P. 547-548.
252. Gyamfi, D. Chinese herbal products in the prevention and treatment of liver disease / D. Gyamfi, H.E. Everitt, V.B. Patel // Bioactive Food as Dietary Interventions for Liver and Gastrointestinal Disease. – 2013. – Chapter 35. – P. 537-555.
253. Halliwell, B. Dietary polyphenols: good, bad, or indifferent for your health? / B. Halliwell // Cardiovascular Research. – 2007. – Vol. 73. – P. 341-347.

254. Hanessian, S. Natural Products in Medicinal Chemistry/ S. Hanessian et al. // John Wiley & Sons – 2013. – 480 p.
255. Hanson, B.A. Toxic plants: a chemist's perspective / B.A. Hanson // Molecular, Clinical and Environmental Toxicology. – 2010. – Vol. 2. – P. 177-204.
256. Heatfey, R.V. Helicobacter pylori infection inflammation / R.V. Heatfey // Seand. Journal Gastroenterol. – 1991. - Vol. 26, Suppl. 187. – P. 23-30.
257. Heleno, S. A. Bioactivity of phenolic acids: Metabolites versus parent compounds: a review / S.A. Heleno, A. Martins, M.J. Queiros et al. // Food Chemistry. – 2015. – Vol. 173. – P. 501-513.
258. Hentse, H. Redox control of hepatic cell death / H. Hentse, M. Latta, Kunstle et al. //Toxicology Letters. - 2003. -Vol. 139. - P. 111-118.
259. Hernández, I. How relevant are flavonoids as antioxidants in plants? / I. Hernández, L. Alegre, F.V. Breusegem, et al. // Trends in Plant Science. – 2008. – Vol. 14. – № 3. – P. 125-131.
260. Hirschfield, G.M. Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches / G.N. Hirschfield, E.J. Heathcote, M.E. Gershwin // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139. – P. 1481 - 1496.
261. Hoensch, H.P. The value of flavonoids for the human nutrition: short re- view and perspectives / H.P. Hoensch, R. Oertel // Clinical Nutrition Experimental. – 2015. – Vol. 3. – P. 8-14.
262. Iscan, G. Antimicrobial screening of *Mentha piperita* essential oils / G. Iscan, N. Krimmer, M. Kurkcuoglu et al. // Journal Agr. Food Chem. – 2002. – Vol. 50. – № 14. – P. 3943-3946.
263. Jacyna, M. Characteristics of cholesterol absorption by human gallbladder: relevance to cholesterolosis / M. Jacyna, P. Ross, D. Hopwood et al. // Journal Clin. Pathol. – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 524-529.

264. Jadeja, R.N. Polyphenols and flavonoids in controlling nonalcoholic steatohepatitis / R.N. Jadeja, R.V. Devkar // Polyphenols in human health and disease. – 2014. – Vol. 1. – P. 615-623.
265. Jiang, H.-L. Sesquiterpenoids, alantolactone analogues, and seco-guaiene from the roots of *Inula helenium* / H.-L. Jiang, J. Chen, X.-J. Jin et al. // Tetrahedron. – 2011. – Vol. 767. – P. 9191–9193.
266. Joshi, B.C. Pharmacognostical review of *Urtica dioica* L. / B.C. Joshi, M. Mukhija, A.N. Kalia // Int. Journal Green Pharm. – 2014. – Vol. 8. – P. 201-209.
267. Jrgenson, T. Epidemiology in Gastroenterology / T. Jrgenson, V. Binder, O. Bonnevil // Scand. Journal Gastroenterology. – 1996. – № 31. – P.199-207.
268. Kardošova, A. Antioxidant activity of medicinal plant polysaccharides / A. Kardošova, E. Machova // Fitoterapia. – 2006. – Vol. 77. – P. 367-373.
269. Kataria, R. Pharmacological activities on *Glycyrrhiza glabra* - a review / R. Kataria, G. Hemraj, A. Singhet et al. // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. – 2013. – Vol. 6. – P. 5-8.
270. Kazuo, N. Differential effects of flavonoid quercetin on oxidative damages induced by hydrophilic and lipophilic radical generators in hepatic lysosomal fractions of mice / N. Kazuo, K. Michiyo, Y. Masako et al. // Journal of Health Science. – 2000 – Vol.46. – P. 509-512.
271. Kim, H.P. Biochemical pharmacology of bioflavonoids: implications for anti-inflammatory action / H.P. Kim, H. Park, K.H. Son et al. // Arch. Pharm. Res. - 2008. - Vol. 31, №3 – P. 265-273.
272. Kletter, C. Tibetan medicinal plants [Electronic resource] / C. Kletter, M. Kriechbaum. – Режим доступа: <https://books.google.ru/books?id=ODrIxj48RsC &pg>
273. Kong, J.-M. Analysis and biological activities of anthocyanins / J.-M. Kong, L.-S. Chia, N.-K. Goh, et al. // Phytochemistry. – 2003. – Vol. 64. – № 5. – P. 923-933.

274. Konishi, T. Antiproliferative sesquiterpene lactones from the roots of *Inula helenium* Antiproliferative sesquiterpene lactones from the roots of *Inula helenium* / T. Konishi, Y. Shimada, T. Nagao, et al. // Biol. Pharm. Bull. – 2002. – Vol. 25. – № 10. – P. 1370-1372.
275. Krishnaiah, D. A review of the antioxidant potential of medicinal plant species / D. Krishnaiah, R. Sarbatly, R. Nithyanandam // Food and Bioproducts Processing. – 2011. – Vol. 89. – P. 217-233.
276. Kumar, S. Chemistry and biological activities of flavonoids: a review [Electronic resource] / S. Kumar, A.K. Pandey // The Scientific World Journal. – 2013. – 16 p. Режим доступа: URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2019/162750>
277. Lahlou, S. Vascular effects of *Tanacetum vulgare* leaf extract: *in vitro* pharmacological study / S. Lahlou, K. C. Tangi, B. Lyoussi, N. Morel // Journal of Ethnopharmacology. – 2008. – Vol. 120. – P. 98-102.
278. Larson, R.A. The antioxidants of higher plants / R.A. Larson // Phytochemistry. – 1988. – Vol. 27. – № 4. – P. 969-978.
279. Lattanzio, F. *In vivo* anti-inflammatory effect of *Rosa canina* L. extract / F. Lattanzio, E. Graco, D. Carretta et al. // Journal of Ethnopharmacology. – 2011. – Vol. 137. – P. 880-885.
280. Lazaridis, K.N. Ursodeoxycholic acid “mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders” / K.N. Lazaridis, G.J. Gores, K.D. Lindor // Journal Hepatol. – 2001. - Vol. 35, №1. – P.134–146.
281. Lee, C.H. Protective mechanism of glycyrrhizin on acute liver injury induced by carbon tetrachloride in mice / C.H. Lee, S.W. Park, Y.S. Kim et al. // Biol. Pharm. Bull. – 2007. – Vol. 30, №10. – P. 1898-1904.
282. Leuschner, U.F. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / U.F. Leuschner, B. Lindenthal, G. Herrmann // Hepatology. – 2010. – Vol. 52, №2. – P. 472-479.

283. Liao, W.C. Identification of two licorice species, *Glycyrrhiza uralensis* and *Glycyrrhiza glabra*, based on separation and identification of their bioactive components / W.C. Liao, Y.-H. Lin, T.-M. Chang, et al. // Food Chemistry. – 2012. – Vol. 132. – P. 2188-2193.
284. Lieber, C.S. Alcoholic liver injury: pathogenesis and therapy in 2001 / C.S. Lieber // Pathol. Biol. – 2001. – Vol. 49. – P. 738–752.
285. Lindor, K.D. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial / K.D. Lindor, K.V. Kowdley, E.J. Heathcote // Hepatology. – 2004. – Vol. 39, №3. – P.770-778.
286. Maasouny, B. Natural history of acute and chronic hepatitis / B. Maasouny, H. Wedemeyer // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 26, №4. – P. 401-412.
287. Mates, J.M. Antioxidant enzymes and human diseases / J.M. Mates, C. Perez-Gomez, I.N. De Castro // Clin. Biochem. – 1999. – Vol. 32. – P. 595-603.
288. Madrigal-Santillan, E. Review of natural products with hepatoprotective effects / E. Madrigal-Santillan, E. Madrigal-Bujaidar, I. Alvarer-Gonzalez et al. // World Journal of Gastroenterology. – 2014. Vol. – 20. P. 787-804.
289. Mathurin, P. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease / P. Mathurin, R. Bataller // Journal of Hepatology. – 2015. – Vol. 62. – P. 538–546.
290. Mehta, P. Pharmacokinetic profile of phytoconstituent(s) isolated from medicinal plants – a comprehensive review / P. Mehta, R. Shah, S. Lohidasan et al. // Journal of Traditional and Complementary Medicine. – 2015. Vol. – 5. P. 207-227.
291. Montoro, P. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids isolated from different plant species / P. Montoro, A. Braca, C. Pizza, et al. // Food Chemistry. – 2005. – Vol. 92. – P. 349-355.

292. Morshedi, M. The effect of Matricaria chamomilla on the treatment of ibuprofen-induced gastric ulcers in male rats / M. Morshedi, A. Gol, A. Mohammadzadeh // Hormozgan Medical Journal. 2016. V. 20. № 4. P. 270-275.
293. Muriel, P. Liver Pathophysiology: Therapies and Antioxidants / P. Muriel // New York: Academic Press – 2017. – 914 p.
294. Newall, C.A. Herbal Medicines. A Guide for Health-Care Professionals / C.A. Newall, L.A. Anderson, J.D. Phillipson. – London: Pharmaceuticals Press – 1996. – 296 p.
295. Omer, N. Nitric oxide: role in human biology / N. Omer, A. Rohilla, S. Rohilla et al. // Int. Journal Pharm. Sci. Drug Res. - 2012. - Vol. 4 (1). - P. 105-109.
296. Omura, A.T. The carbon monoxide binding pigment of liver microsomes. Solubilization, purification and properties / A.T. Omura, R. Sato // Journal Biol. Chem. – 1964. – V. 239. – № 7. – P. 2379–2385.
297. Orhan, D.D. *In vivo* anti-inflammatory and antinociceptive activity of the extract and fractions from *Rosa canina* L. fruits / D.D. Orhan, A. Hatevioğlu, E. Küpeli et al. // Journal of Ethnopharmacology. – 2007. – Vol. 112. – P. 394- 400.
298. Ou, K. Absorption and metabolism of proanthocyanidins / K. Ou, L. Gu // Journal of Functional Foods. – 2014. – Vol. 7. – P. 43-53.
299. Park, K.S. Aucubin, a naturally occurring iridoid glycoside inhibits TNF- $\alpha$ -induced inflammatory responses through suppression of NF-kB activation in 3T3-L1 / K.S. Park // Cytokine. – 2013. – Vol. 62. – P. 407 - 412.
300. Parvaiz, M. A review: medicinal importance of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae family) / M. Parvaiz, K. Hussain, S. Khalid et al. // Global Journal of Pharmacology. – 2014. – Vol. 8. – № 1. – P. 8-13.
301. Patel, D.K. Pharmacological and analytical aspects of bergenin: a concise report / D.K. Patel, K. Patel, R. Kumar et al. // Asian Pacific Journal

- of Tropical Disease. – 2012. – P. 163-167.
302. Pharmacopoeia of people's republic of China. – 2005. – P.125-126.
303. Petric, J. Apoptosis and oxidative stress induced by ochratoxin / J. Petric, T. Zanic-Grubisic, K. Barisic et al. // Arch. Toxicol. - 2003. - Vol. 77. - P. 685-693.
304. Petti, S. Polyphenols, oral health and disease: a review / S. Petti, C. Scully // Journal of Dentistry. – 2009. – Vol. 37. – P. 413-423.
305. Pitschmann, A. Traditional Mongolian Medicine: history and status quo /A. Pitschmann, S. Purevsuren, A. Obmann et al. // Phytochem. Rev. – 2013. – Vol. 12. – P. 943-959.
306. Polyakov, N.E. Carotenoids as antioxidants: spin trapping EPR and optical study / N.E. Polyakov, A.I. Kruppa, T.V. Leshina et al. // Free Radic. Biol. Med. – 2001. – Vol. 31. – № 1. – P. 43-52.
307. Poppenga, R.H. Herbal medicine: potential for intoxication and interactions with conventional drugs / R.H. Poppenga // Clinical Techniques in Small Animal Practice. – 2002. – Vol. 17. – P. 6-18.
308. Prestos, C. Natural antioxidant constituents from selected aromatic plants and their antimicrobial activity against selected pathogenic microorganisms / Prestos, I.S. Boziaris, M. Kapsokefalou et al. // Food Technol. Biotechnol. – 2008. – Vol. 46. – P. 151-156.
309. Procházkova, D. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. / D. Procházkova, I. Boušová, N. Wilhelmová // Fitoterapia. – 2011. – Vol. 82. – P. 513-523.
310. Ramos, S. Effects of dietary flavonoids on apoptotic pathways related to cancer chemoprevention / S. Ramos // Journal Nutritional Biochemistry. – 2007. – Vol. 18. – P. 427-442.
311. Rao, A.V. Carotenoids and human health / A.V. Rao, L.G. Rao // Pharmacological Research. – 2007. – Vol. 55. – P. 207-216.
312. Rashid, K. An update on oxidative stress-mediated organ

- pathophysiology / K. Rashid, K. Sinha, P.C. Sil // Food and Chemical Toxicology. – 2013. – Vol. 62. – P. 584-600.
313. Ravipati, A.S. Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected Chinese medical plants and their relation with antioxidant content [Electronic resource] / A.S. Ravipati, L. Zhang, S.R. Kooyalamudi et al. // Complementary and Alternative Medicine. – 2012. – Vol. 12. – P. 173. – Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/12/173>.
314. Reinehr, R.M. Activation of rat hepatic stellate cell in culture is associated with increased sensitivity to endothelin / R.M. Reinehr et al. // Hepatology. – 1998. – Vol. 28. – P. 1566-1577.
315. Rice – Evans, C.A. Antioxidant activities of flavonoids as bioactive components of food / C.A. Rice – Evans, N.J. Miller // Biochem. Soc. Trans. – 1996. – Vol. 1. – P. 99 - 162.
316. Robards, K. Strategies for the determination of bioactive phenols in plants, fruit and vegetables / K. Robards // Journal Chromatography A. – 2003. – Vol. 1000. – P. 657-691.
317. Rokaya, M.B. Traditional uses of medicinal plants in gastrointestinal disorders in Nepal / M.B. Rokaya, Y. Upadhyay, R.C. Poudel et al. // Journal of Ethnopharmacology. – 2014. – Vol. 158. – P. 221-229.
318. Rotelli, A.E. Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation / A.E. Rotelli, T. Guardia, A. Juarez et al. // Pharmacological Research. – 2003. – Vol. 48. – P. 601-606.
319. Sacchetti, G. Comparative evaluation of 11 essential oils of different origin as functional antioxidants, antiradicals and antimicrobials in foods / G. Sacchetti, M. Scaglianti, S. Manfredini et al. // Food Chemistry. – 2005. – Vol. 91. – P. 621-532.
320. Sahoo, N. Herbal drugs: standards and regulation / N. Sahoo, P. Manchikanti, S. Dey // Fitoterapia. – 2010. – Vol. 81. – P. 462-471.
321. Salick, J. Tibetan medicine plurality / J. Salick, A. Byg, A. Amend et

- al. // Economic Botany. – 2006. – Vol. 60. – № 3. – P. 227 - 253.
322. Samani, M.A. Medicinal plants with hepatoprotective activity in Iranian folk medicine / M.A. Samani, N. Kafash-Farkhad, N. Azimi et al. // Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. – 2015. – Vol. 5. – P. 146-157.
323. Samuelson, A.B. The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major* L. A review / A.B. Samuelson // Journal of Ethnopharmacology. – 2001. – Vol. 71. – P. 1-21.
324. Saller, R. The use of silimarin in the treatment of liver diseases / R. Saller, R. Meier, R. Brignoli // Drugs. – 2001. – Vol. 61. – P. 2035-2063
325. Santanam, N. Oxygen radicals, antioxidants, and lipid peroxidation / N. Santanam, S. Ramachandran, S. Parthasarathy // Semin. Reprod. Endocrinol. – 1998. – Vol. 16, № 4. – P.275 - 280.
326. Santos, A.C. Effect of naturally occurring flavonoids on lipid peroxidation and membrane permeability transition in mitochondria / A.C. Santos, S.A. Vyemura, J.L. Lopes et al. // Free Radic. Biol. Med. – 1998. – Vol. 24. – P. 1455-1461.
327. Scartezzini, P. Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity / P. Scartezzini, E. Speroni // Journal of Ethnopharmacology. – 2000. – Vol. 71. – P. 23-43.
328. Scevola, D. Flavonoids and hepatic cyclic monophosphates in liver injury / D. Scevola, G. Bacbacini, A. Grossi et al. // Boll Ins. Sieroter. – Milan. – 1984. – Vol. 63. – P. 77-82.
329. Schuppan, D. Herbal products for liver diseases: A therapeutic challenge for the new millennium / D. Schuppan, J. Jia, B. Brinkhaus et al. // Hepatol. – 1999. – Vol. 30. – P. 1099-1104.
330. Seelinger, G. Anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-allergic activities of luteolin / G. Seelinger, I. Merfort, C.M. Schempp // Planta Med. – 2008. – Vol. 74. – P. 1667-1677.
331. Serviddio, G. Free radical biology for medicine: learning from

- nonalcoholic fatty liver disease / G. Serviddio, F. Bellanti, G. Vendemiale // Free Rad. Biol. & Med. – 2013. – Vol. 65. – P. 952-968.
332. Sevanian, A. Lipid peroxidation in membranes and low-density lipoproteins: similarities and differences / A. Sevanian, F. Ursini // Free Radic. Biol. Med. – 2000. – Vol. 29. – P. 306 - 311.
333. Siegel, T. Spezielles über Species: Eine Untersuchung über Tees und ihre Zusammensetzung / T. Siegel // Pharmazeutische Zeitung. – 1979. – Jahrang 124. – Nr. 17/26. – P. 805–812.
334. Siegel, T. Spezielles über Species: Eine Untersuchung über Teemischunden und ihre Zusammensetzung. – Teil II / T. Siegel // Pharmazeutische Zeitung. – 1982. – Jahrgang 127. – Nr. 35/2. – P. 1843–1847.
335. Singh, R. Antibacterial and antioxidant activities of *Mentha piperita* L. / R. Singh, M. Shushi, A. Belkheir // Arabian Journal of Chemistry. – 2015. – Vol. 8. – P. 322-328.
336. Shahidi, F. Phenolics and polyphenolics in food, beverages and spices: antioxidant activity and health effects – a review / F. Shahidi, P. Ambigaipalan // J. of Functional Foods. – 2015. – Vol. 13. – P. 820-897.
337. Sherlock, S. Diseases of the Liver and Biliary System / S. Sherlock, J. Dooley. – 13th edition. London: Blackwell – 2018. – 813 p.
338. Skerget, M. Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities / M. Skerget, P. Kotnik, M. Hadolin et al. // Food Chemistry. – 2005. – Vol. 89. – P. 191-198.
339. Sokol-Letowska, A. Antioxidant activity of the phenolic compounds of hawthorn, pine and skullcap / A. Sokol-Letowska, J. Oszmianski, A. Wojdylo // Food Chemistry. – 2007. – Vol. 103. – P. 853-859.
340. Song, X.-Y. Quality control of traditional Chinese medicines: a review / X.-Y. Song, Y.-D. Li, Y.-P. Shi et al. // Chinese J. of Natural Medicines. – 2013. – Vol. 11, № 6. – P. 596 - 607.
341. Soobrattee, M.A. Phenolics as potential antioxidant therapeutic agents:

- mechanism and actions / M.A. Soobrattee, V.S. Neergheen, A. Luximon-Ramma et al. // Mutation Research. – 2005. – Vol. 579. – P. 200-213.
342. Stickel, F. Herbal medicine in the treatment of liver diseases / F. Stickel, D. Schuppan // Digestive and Liver Disease. – 2007. – Vol. 39. – P. 293-304.
343. Suematsu, T. Lipid peroxidation in alcoholic liver disease in humans / T. Suematsu, T. Matsumura, N. Sato // Alcohol Clin. Exp. Res- 1981.- №5. – P. 427-430.
344. Suhaj, M. Spice antioxidant isolation and their antiradical activity: a review / M. Suhaj // J. of Food Composition and Analysis. – 2006. – Vol. 19. – P. 531-537.
345. Sumbul, S. Role of phenolic compounds in peptic ulcer: An overview (Review) / S. Sumbul, M.A. Ahmad, M. Asif et al. // J. of Pharmacy and Bioallied Sciences. – 2011. – Vol. 3, № 3. – P. 361-367.
346. Swerdlow, J.L. The use of medicinal plant remedies / J.L. Swerdlow // Nature's Natural Geographic. – 2000. – P. 98-117.
347. Tapiero, H. The role of carotenoids in the prevention of human pathologies / H. Tapiero, D.M. Townsend, K.D. Tew // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2004. – Vol. 58. – P. 100-110.
348. Thomas, S. Pharmacological review of anti-ulcer screening / S. Thomas, M. Femeesh, K. Nafia, et al. // World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. – 2017. – Vol. 6 (5). – P. 1369-1387.
349. Toda, K. Are proton pump inhibitors Suitable Medicine to Prevent Gastrointestinal Events Due to Non-steroidal anti-inflammatory drugs? / K. Toda // Journal Pharmacy Practice and education. – 2018. – Vol. 1, № 2. – P. 1-17
350. Tovar, A.R. Soy protein reduces hepatic lipotoxicity in hyperinsulinemic obese Zucker fa/fa rats / A.R. Tovar, I. Torre-Villalvazo, M. Ochoa et al. // Journal of Lipid Research. – 2005. – Vol. 45. – P. 1823-1832.

351. Tournare, C. Antioxidant activity of flavonoids: efficiency oxygen quenching / C. Tournare et al. // J. Photochem. Photobiol. B. – 1993. – Vol. 13. – P. 205 - 215.
352. Unnikrishnan, M.K. Antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant effects of the flavonoids / M.K. Unnikrishnan, V. Veerapur, Y. Nayak et al. // Polyphenols in Human Health and Disease. – 2014. – Vol. 1, (13). P. 143-161.
353. Valero, A. Natural products: perspectives in the pharmacological treatment in gastrointestinal anisakiasis / A. Valero, M.C. Romero, M. Gomez-Mateos et al. // Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. – 2015. – Vol. 8. – P. 612-617.
354. Van Acker, F.A. Flavonoids can replace  $\alpha$ -tocopherol as an antioxidant / F.A. Van Acker, O. Schouten et al. // FEBS Lett. – 2000. – Vol. 473. – P. 145-148.
355. Vernon, A.H. Medical management of peptic ulcer disease / A.H. Vernon // The SAGES manual of foregut surgery. – Springer Link, 2019. – P. 653-659.
356. Wagner, H. Antihepatotoxic flavonoids / H. Wagner, V. Cody, E. Middleton et al. // In Plant Flavonoids in Biology and Medicine: Biochemical, Pharmacological and Structure- Activity relationships. New-York, N.Y. Alan R. Liss., Inc. – 1986. – P. 545-538.
357. Wagner, H. Plant constituents with antihepatotoxic activity / H. Wagner, K. Beal, E. Reinhard // Natural Products as Medicinal Agents: Hippocrates, Verlag-Stuttgart. – 1981. – P. 22-24.
358. Wan, X.Y. Hepatoprotective and anti-hepatocarcinogenic effects of glycyrrhizin and matrine / XY. Wan, M. Luo, X.D. Li et al. // Chem. Biol. Interact. – 2009. – Vol. 18, №1. – P. 15-19.
359. Wanjari, A.S. An Overview on Herbal Medicine / A.S. Wanjari, D.S. Wanjari // Research Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. 14-17.
360. Willer, F. Immunologically active polysaccharides and lectins from the

- aqueous extract of *Urtica dioica* / F. Willer, H. Wagner // *Planta Med.* – 1990. – Vol. 26. – P. 93-95.
361. Williams, C.A. Variations in lipophilic and polar flavonoids in the genus *Tanacetum* / C.A. Williams, J.B. Harborne, J. Eagles // *Phytochemistry*. – 1999. – Vol. 52. – P. 1301-1306.
362. Yao, L. H. Flavonoids in food and their health benefits / L.H. Yao, Y.M. Jiang, J. Shi et al. // *Plant Foods for Human Nutrition*. – 2004. – Vol. 59. – P. 113-122.
363. Yandrapu, H. Protective factors of the gastric and duodenal mucosa: an Overview / H. Yandrapu, J. Sarosiek // *Current Gastroenterology Reports*. – 2015. – Vol. 17, № 24. – P. 23-34.
364. Yip, H.C. Importance of timely eradication of *Helicobacter pylori* to prevent peptic ulcer recurrence and gastric cancer / H.C. Yip, A.Y.B. Teoh // *Gastrointestinal endoscopy*. – 2018. – Vol. 88, № 2. – P. 251-252.
365. Yen, M.N. The hepatoprotective effect of *Bupleurum kaoi*, an endemic plant to Taiwan, against dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats / M.N. Yen, T.C. Weng, S.Y. Liu et al. // *Biol. Pharm. Bull.* – 2005. – Vol. 28 – P. 442-448.
366. Zhang, A. Recent advances in natural products from plants for treatment of liver diseases / A. Zhang, H. Sun, X. Wang // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 63. – P. 570 - 577.
367. Zhao, C.-g. Traditional Chinese medicine for treatment of liver diseases: progress, challenges and opportunities / C.-g. Zhao, Y. Zhou, J. Ping et al. // *Journal of Integrative Medicine*. – 2014. – Vol. 12, № 5. – P. 401-408.