

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ АКТИВНОСТИ ГЕЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ХИТОЗАН И ЕГО КОМБИНАЦИЮ С ТАУРИНОМ НА МОДЕЛЯХ ЭТАНОЛОВОЙ И СТРЕССОРНОЙ ЯЗВЫ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

С.Х. ДОБА

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»
Университетская пл., д. 1, г. Воронеж, 394036, Россия, e-mail: silversleman23@gmail.com*

Аннотация. Цель исследования. Сравнительное изучение гастропротекторной активности гелей, содержащих хитозан 1% и хитозан 1% с таурином 4% на моделях стрессорной и этаноловой язвы в доклинических исследованиях. **Материалы и методы исследования.** Доклинические исследования проведены на 56 белых аутбредных конвенциональных крысах самцах массой 210-250 г. На этаноловой модели язвы желудка вызывали пероральным введением этилового спирта 96% в объеме 5 мл/кг. На стрессорной модели язвы желудка вызывали путем аппаратной иммобилизации в дорсальном положении при изоляции от посторонних шумов и температуре воздуха $5,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ в холодильнике длительностью 4 ч. Изучаемые препараты вводили за 1 ч. до язвеногенного фактора – до введения этанола или до иммобилизации. Исследования проведены с соблюдением международных рекомендаций по гуманному обращению с животными, используемыми для экспериментальных целей, одобрены Этическим комитетом по экспертизе биомедицинских исследований ФГБОУ ВО ВГУ, протокол №42-04 от 10.12.2018 г. **Результаты и их обсуждение.** В доклиническом исследовании на лабораторных животных на моделях этаноловой и стрессорной язвы изучена противовоспалительная активность гелей, содержащих хитозан 1% и хитозан 1% с таурином 4% в дозе 0,16 мл/100 г массы тела. **Выводы.** Гель для приема внутрь, содержащий хитозан при однократном профилактическом пероральном применении не проявляет достаточной противовоспалительной активности на модели этаноловой язвы, а на модели стрессорной язвы в дозе 0,16 мл/100 г проявляет достаточно выраженную противовоспалительную активность (расчетное значение индекса противовоспалительной активности 2,03), которая однако существенно уступает препарату сравнения омепразол в дозе 20 мг/кг. Добавление таурина в состав геля не приводит к повышению противовоспалительной активности.

Ключевые слова: хитозан, таурин, гель для приема внутрь, противовоспалительное средство, гастропротекторная активность, стрессорная язва, этаноловая язва.

STUDY OF ANTIULCER ACTIVITY OF GEL FORMULATIONS CONTAINING CHITOSAN AND CHITOSAN WITH TAURINE ON ETHANOL AND STRESS GASTROPATHY MODELS IN PRECLINICAL STUDIES

S.H. DOBA

*Voronezh State University, 1 Universitetskaya pl., Voronezh, 394018, Russia,
e-mail: silversleman23@gmail.com*

Abstract. The purpose of the study. Comparative study of the gastroprotective activity of gels containing chitosan 1% and chitosan 1% with taurine 4% in models of stress- and ethanol-induced ulcers in preclinical studies. **Materials and methods.** Preclinical studies were carried out on 56 white outbred conventional male rats weighing 210-250 g. In ethanol model, gastric ulcers were induced by oral administration of 96% ethanol in a volume of 5 ml/kg. In the stress model, stomach ulcers were induced by immobilization in a dorsal position while isolating from extraneous noise and using an air temperature of $5,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ in a refrigerator for 4 hours. The studied drugs were administered 1 hour before the administration of ethanol or before the immobilization process. The studies were carried out in compliance with international recommendations on the humane treatment of animals used for experimental purposes, approved by the Ethical Committee for the Expertise of Biomedical Research of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of Voronezh State University, protocol №42-04 of 10.12.2018. **Results and its discussion.** In the preclinical study, the antiulcer activity of gels containing chitosan 1% and chitosan 1% with taurine 4% was studied in laboratory animals using models of stress- and ethanol-induced ulcers at a dose of 0.16 ml/100 g of body weight. **Conclusions.** An oral gel containing chitosan, with a single prophylactic oral administration, does not show sufficient antiulcer activity in the ethanol-induced ulcer model, but in the stress-induced ulcer model at a dose of 0.16 ml/100 g exhibits enough antiulcer activity (the calculated value of the antiulcer activity index is 2,03), which is significantly lower than the value of the reference drug omeprazole at a dose of 20 mg/kg. The addition of taurine to the gel does not lead to an increase in antiulcer activity.

Key words: chitosan, taurine, oral gel, antiulcer drug, antiulcer activity, stress ulcer, ethanol ulcer.

Введение. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в настоящее время считается одним из самых распространенных заболеваний пищеварительной системы [12]. Патофизиология пептических язв обусловлена дисбалансом между агрессивными факторами, особенно соляной кислотой и пепсином, и факторами защиты слизистой оболочки, особенно кровотоком и действием простагландинов [6]. Факторы, которые могут увеличить риск пептических поражений слизистой оболочки, включают стресс, употребление алкоголя, курение, прием НПВП, а так же *Helicobacter pylori* [15]. Эндоскопические исследования выявили, что у 74-100% пациентов в критическом состоянии возникают связанные со стрессом эрозии слизистой оболочки и субэпителиальное кровоизлияние в течение 24 ч после госпитализации [13]. Предполагаемые механизмы, лежащие в основе связанного со стрессом повреждения слизистой оболочки, включают снижение желудочного кровотока, ишемию слизистой оболочки и реперфузионное повреждение [11]. Употребление алкоголя часто связывают с поражением слизистой оболочки желудка, включая гастрит, язву желудка и даже карциному желудка [8]. Механизмы, лежащие в основе развития язвы желудка, вызванной этанолом, полностью не определены. Тем не менее, все больше данных указывают на то, что провоспалительные цитокины, окислительный стресс и апоптоз играют решающую роль в его патогенезе [5]. Важно подчеркнуть, что по сравнению с фармакотерапией язвенной болезни и двенадцатиперстной кишки, в меньшей степени разработаны подходы к профилактике и лечению других пептических язв, включая стрессорные и этанол-индуцированные язвы. Важное значение в реализации механизмов гастропротекторного действия могут иметь противовоспалительные и антиоксидантные механизмы. Основываясь на сведениях о выраженных противовоспалительных и антиоксидантных эффектах хитозана и таурина [7, 10], вероятно, данные вещества могут оказывать гастропротекторное действие при стресс-индуцированных и вызванных этанолом язвах желудка. Противоязвенная активность субстанции таурина выявлена в доклинических исследованиях, доказано, что пероральное профилактическое применение таурина в течение 7 дней снижает на 90% количество эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки желудка, вызванных кеторолаком трометаминном [4]. Ранее нами была доказана противоязвенная активность разработанного геля, содержащего хитозан с таурином на модели НПВС-гастропатии [3]. Таким образом, данное доклиническое исследование направлено на оценку противоязвенной активности гелей, содержащих хитозан и хитозан с таурином на вызванные этанолом и стрессом пептические язвы у крыс, а так же изучение возможных компонентов механизма противоязвенного действия.

Цель исследования – сравнительное изучение гастропротекторной активности гелей, содержащих хитозан 1% и хитозан 1% с таурином 4% на моделях стрессорной и этаноловой язвы в доклинических исследованиях.

Материалы и методы исследования. Доклинические исследования проведены на 56 белых аутбредных конвенциональных крысах самцах массой 210-250 г, не менее чем по 7 в каждой группе. Исследования проведены с соблюдением международных рекомендаций по гуманному обращению с животными, используемыми для экспериментальных целей, одобрены Этическим комитетом по экспертизе биомедицинских исследований ФГБОУ ВО ВГУ, протокол №42-04 от 10.12.2018 г.

Фармацевтические субстанции и реактивы: 1 – хитозан высоковязкий (*Sigma-Aldrich*, Япония) из панцирей краба со степенью деацетилирования 80% и молекулярной массой 500-700 кДа, 2 – фармацевтические субстанции х/ч: таурин, уксусная кислота ледяная (ЗАО «Вектон», Россия), 3 – препарат сравнения омепразол (лекарственный препарат «Омепразол-Акрихин» (АО «Акрихин», Россия). При проведении исследований использовали 2 различных оригинальных впервые разработанных геля для перорального применения, содержащих хитозан, следующего состава: 1 – гель содержащий хитозан 1% (хитозан 1%, 0,25% уксусной кислоты), 2 – гель содержащий хитозан 1% с таурином 4% (хитозан 1%, таурин 4%, 0,25% уксусной кислоты).

На этаноловой модели [9] язвы желудка вызывали пероральным введением 96% этилового спирта в объеме 5 мл/кг. Модель выполнена на 28 белых аутбредных конвенциональных крысах самцах, массой тела $220,8 \pm 11,929$ г, 4 группы по 7 крыс в каждой группе. Предварительно проводили пищевую депривацию длительностью 24 ч до начала эксперимента при свободном доступе к воде. После проведения эвтаназии осуществляли патолого-анатомические исследования, определяли количество и площадь язв планиметрически [1]. Стресс-индуцированный ульцерогенез (далее стрессорная язва) [2] вызывали путем аппаратной иммобилизации в дорсальном положении при изоляции от посторонних шумов и температуре воздуха $5,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ в холодильнике длительностью 4 ч. Модель выполнена на 28 белых аутбредных конвенциональных крысах самцах, массой тела $235,48 \pm 9,243$ г, 4 группы по 7 в каждой группе. Предварительно проводили пищевую депривацию длительностью 18 ч до начала эксперимента при свободном доступе к воде. После проведения эвтаназии осуществляли патолого-анатомические исследования, определяли количество и площадь язв планиметрически, определяли относительную массу желудка, надпочечников, тимуса и селезенки (г/кг массы тела).

Изучаемые гели и препарат сравнения вводили внутривентрикулярно однократно за 1 ч до иммобилизации или введения этанола. На обеих моделях изучаемые гели вводили в дозе 0,16 мл/100 г массы тела

животных. Выбранная доза рассчитана исходя из известной ЛД₅₀ хитозана и эквивалентна 1/1000 ЛД₅₀. Препарат сравнения омепразол вводили перорально однократно в дозе 20 мг/кг, для чего предварительно содержимое капсулы омепразола 20 мг растирали в порошок и суспендировали в 2 мл воды. Степень изъязвления слизистой оболочки желудка оценивали сразу после завершения периода иммобилизации и через 1 час после введения этанола. Этаназию осуществляли передозировкой хлороформного наркоза. Проводили подсчет количества язвенных дефектов на слизистой оболочке желудка, площадь язв определяли планиметрически [1], рассчитывали индекс Паулса (ИП) исходя из площади язв по известной формуле и величину противоязвенной активности по известной формуле, величина противоязвенной активности больше 2,0 свидетельствует о наличии достаточной противоязвенной активности изучаемого препарата. Полученные первичные данные подвергали статистической обработке общепринятыми методами математической статистики [2]. Статистически достоверными считали различия при уровне значимости $P < 0,05$; $P < 0,01$. Статистическую обработку данных проводили с использованием лицензионных программ Microsoft Office Excel 2010, Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение. В результате исследований по разработке технологии изготовления 2-х различных гелей, содержащих хитозан, экспериментальным путем определены их оптимальные составы: 1 – хитозан 1%, 0,25 мл уксусной кислоты на 100 мл, 2 – хитозан 1%, таурин 4%, 0,25 мл уксусной кислоты на 100 мл. Получены прозрачные, гомогенные гели без твердых инородных включений, стабильные при хранении при комнатной температуре в течение 24 месяцев.

На этаноловой модели язвы желудка (таб. 1), установлено, что препарат сравнения омепразол в дозе 20 мг/кг, обеспечивает достоверное ($P < 0,05$) уменьшение количества язв на 72,9%, площади язв на 54,2%, проявляя противоязвенную активность достаточной выраженности (расчетное значение индекса противоязвенной активности 2,18). При введении геля, содержащего хитозан в дозе 0,16 мл/100 г уменьшение количества язв составило 23,4%, площади язв – 15,4% по сравнению с контролем, расчетное значение противоязвенной активности 1,18, что характеризует отсутствие противоязвенного эффекта. При введении геля, содержащего хитозан с таурином в дозе 0,16 мл/100 г выявлено уменьшение количества язв на 27,3%, площади язв на 44,4%, противоязвенная активность 1,78, что так же свидетельствует об отсутствии противоязвенного эффекта. Вероятно, отсутствие противоязвенного действия на модели этаноловой язвы связано с фармакокинетическим взаимодействием между гелем, содержащим хитозан и этанолом в желудке. Возможно, смешивание с этанолом приводит к растворению первичных ассоциатов в виде жидких микро- и нанокристаллов хитозана, а добавление этанола к гелю содержащему хитозан и уксусную кислоту способствует нагреванию смеси за счет энергии экзотермической реакции спирта с водой. Эффекты нагрева и растворения могут вызывать снижение вязкости при определенных концентрациях смешивания и вызывать изменения физико-химических свойств хитозанового геля [14]. Отсутствие противоязвенной активности геля, содержащего хитозан, на модели этаноловой язвы, наряду с известными в исследованиях *in vitro* данными о снижении вязкости такого геля при добавлении этанола [14], дает представление о возможных механизмах действия, указывая на то, что сохранение вязкости геля играет важную роль для профилактики язвообразования за счет обволакивающего гастропротекторного действия. Полученные на данной модели результаты позволяют заключить, что следует избегать совместного применения хитозанового геля и этилового спирта, в том числе пациентам следует рекомендовать воздержаться от употребления алкогольных напитков.

Таблица 1

Оценка противоязвенной активности геля, содержащего хитозан и хитозан с таурином на модели этаноловой язвы

Группа	Кол-во язв, шт.	Площадь язв, мм ²	Кол-во животных с язвами, %	Индекс Паулса	Противоязвенная активность
Контроль	13,83±1,327	101,76±14,163	100%	105,67	–
Омепразол	8,00±2,098+	46,00±18,482	100%	46,00	2,18
разница с контролем,%	-72,9%	-54,2%	–	–	–
Гель хитозан, 0,16 мл/100 г	10,60±1,536	89,40±25,553	100%	89,40	1,18
разница с контролем,%	-23,4%	-15,4%	–	–	–
Гель хитозан с таурином, 0,16 мл/100 г	8,00±4,195	15,20±24,519	100%	55,20	1,78
разница с контролем,%	-27,3	-44,4%	–	–	–

Примечание: + – $P < 0,05$ – достоверность различий при сравнении показателей в опытных группах с контролем

Оценка противовоспалительной активности геля, содержащего хитозан и хитозан с таурином на модели стрессорной язвы

Группа	Кол-во язв, шт.	Площадь язв, мм ²	Кол-во животных с язвами, %	Индекс Паулса	Противовоспалительная активность
Контроль	9,89±1,559	23,00±4,472	100%	23,00	–
Омепразол	1,00±1,000+	0,67±0,667+	16,6%	0,11	209,09
разница с контролем,%	-8,88%	-97,08%	–	–	–
Гель 1% хитозан, 0,16 мл/100 г	6,67±1,382	11,33±2,092+	100%	11,33	2,03
разница с контролем,%	-32,6%	-50,7%	–	–	–
Гель 1% хитозан с таурином, 0,16 мл/100 г	10,00±1,871	16,50±3,845	100%	16,50	1,39
разница с контролем,%	1,1%	-28,3%	–	–	–

Примечание: ++ – $P < 0,01$, +++ – $P < 0,001$ – достоверность различий при сравнении показателей в опытных группах с контролем

На модели стрессорной язвы (табл. 2) установлено, что препарат сравнения омепразол в дозе 20 мг/кг, обеспечивает достоверное ($P < 0,01$) уменьшение количества язв на 89,88% и площади язв на 97,08% ($P < 0,001$), проявляя противовоспалительную активность высокой выраженности (расчетное значение индекса противовоспалительной активности 209,09). При введении геля, содержащего хитозан в дозе 0,16 мл/100 г уменьшение количества язв составило 32,6%, выявлено достоверное ($P < 0,05$) уменьшение площади язв на 50,7% по сравнению с контролем, расчетное значение противовоспалительной активности 2,03, что характеризует достаточный противовоспалительный эффект. Гель хитозана с таурином в дозе 0,16 мл/100 г обеспечил лишь незначительное уменьшение количества язв на 1,1% и площади язв на 28,3% по сравнению с контрольной группой, расчетное значение противовоспалительной активности 1,39, что свидетельствует об отсутствии противовоспалительного эффекта. В предыдущем исследовании методом ИК-спектроскопии нами было доказано отсутствие ковалентного связывания между хитозаном и таурином при совместном присутствии в лекарственной форме гель [9]. Отсутствие противовоспалительного действия геля, содержащего хитозан с таурином на модели стрессорной язвы при наличии противовоспалительного действия геля содержащего хитозан в отдельности, вероятно указывает на реакцию физического взаимодействия или другой вид физико-химических связей, что приводит к блокированию активности аминокислот хитозана, отвечающих за его основные фармакологические свойства.

Установлено, что острый иммобилизационный стресс у животных контрольной группы вызывает изменение относительной массы внутренних органов (табл. 3). Выявлено уменьшение массы желудка на 11,6% по сравнению с интактной группой здоровых животных, что связано с предварительной пищевой депривацией и стрессорной реакцией сокращения мышц желудка. Уменьшение массы селезенки на 14,6% по сравнению с интактной группой характеризует инволюцию данного органа, при этом наблюдалось повышение относительной массы тимуса на 12,1%, что вероятно является компенсаторным реципрокным проявлением стрессорной реакции тимико-лимфатической системы. Достоверное уменьшение массы надпочечников на 16,1% ($P < 0,05$) по сравнению с интактом свидетельствует об их острой стрессорной инволюции. У крыс, получавших омепразол, наблюдалось предотвращение увеличения массы тимуса (на 16,4% меньше, чем в контроле), показатель приближался к значениям в группе здоровых животных. При этом не выявлено значимого предотвращения снижения массы селезенки в сравнении с контрольной группой. В данной группе наблюдалось предотвращение снижения массы надпочечников, показатель являлся на 14,8% большим, чем в контроле и практически идентичен значениям в интактной группе здоровых животных, что можно расценивать как частичное нивелирование стрессиндуцированной инволюции надпочечников по причине минимального болевого синдрома, обусловленного уменьшением язвообразования в данной группе (табл. 2). На фоне применения омепразола не наблюдалось предотвращения снижения относительной массы желудка по сравнению с контролем. Введение геля содержащего хитозан, практически не предотвращало снижение массы желудка. Выявлено предотвращение снижения массы надпочечников на 24,7% по сравнению с контролем, что согласуется с уменьшением язвообразования в данной группе (табл. 2). Не выявлено предотвращения изменений относительных масс тимуса и селезенки по сравнению с контрольной группой. Введение геля, содержащего хитозан с таурином, вызывало предотвращение снижения массы тимуса, разница с контролем составила 9,7%, при этом отсутствовали различия с интактом, не выявлено значительных изменений массы селе-

зенки. Не наблюдалось значительного изменения массы желудка в сравнении с контрольной и интактной группой. Выявлено предотвращение снижения массы надпочечников на 22,2% по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

Таблица 3

Оценка влияния геля, содержащего хитозан и хитозан с таурином на относительную массу внутренних органов на модели стрессорной язвы

Группа	Относительная масса органа	желудок	тимус	селезенка	надпочечники
Интакт (здоровые животные)	среднее значение, г/кг	7,74±0,547	0,79±0,024	3,21±0,196	0,16±0,006
Контроль	среднее значение, г/кг	5,96±0,391	0,89±0,096	2,74±0,194	0,14±0,005 +
	разница с интактом, %	-11,6%	12,1%	-14,6%	-16,1%
Омепразол	среднее значение, г/кг	5,36±0,096 +	0,74±0,066	2,87±0,239	0,16±0,025
	разница с интактом, %	-20,1%	-6,3%	-10,6%	-3,7%
	разница с контролем, %	-10%	-16,4%	4,6%	14,8%
Гель 1% хитозан, 0,16 мл/100 г	среднее значение, г/кг	6,17±0,325	0,89±0,08	2,38±0,136 +	0,17±0,015
	разница с интактом, %	-8,5%	12,3%	-25,8%	4,6%
	разница с контролем, %	3,6%	0,1%	-13,1%	24,7%
Гель 1% хитозан с таурином, 0,16 мл/100 г	среднее значение, г/кг	5,48±0,332	0,80±0,094	2,78±0,174	0,17±0,015
	разница с интактом, %	-18,7%	1,3%	-13,5%	2,5%
	разница с контролем, %	-8%	-9,7%	1,3%	22,2%

Примечание: + – $P < 0,05$ – достоверность различий при сравнении показателей в опытных группах с контролем, в контрольной группе с интактом

Выводы. На модели этаноловой язвы гели для приема внутрь, содержащие хитозан и хитозан с таурином при однократном профилактическом пероральном применении в дозе 0,16 мл/100г не обладают противоязвенной активностью (индекс противоязвенной активности 1,18 и 1,78 соответственно). Добавление таурина в состав геля не приводит к повышению противоязвенной активности, гель содержащий хитозан с таурином является не эффективным на моделях этаноловой и стрессорной язвы, что вероятно означает блокировку свойств хитозана в присутствии таурина. На модели стрессорной язвы гель, содержащий хитозан 1% при однократном профилактическом пероральном применении в дозе 0,16 мл/100 г проявляет достаточную противоязвенную активность (индекс противоязвенной активности 2,03), которая однако существенно уступает препарату сравнения омепразол в дозе 20 мг/кг. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований эффективности применения геля, содержащего хитозан, для лечения кислотозависимых заболеваний.

Литература

1. Бузлама А.В., Чернов Ю.Н., Сливкин А.И. Палетка для планиметрических измерений объектов в биологии и медицине: Патент на изобретение №114147. Оpubл. 10.03.2012 г. официальный бюлл. №7.
2. Бузлама А.В. Доклинические исследования лекарственных веществ: учебное пособие / под ред. А.А. Свистунова. Москва: Геотар-Медиа, 2017. 383 с.
3. Доба С.Х., Бузлама А.В., Карпова Е.Л. Изучение противоязвенной активности геля, содержащего хитозан в комбинации с таурином и подтверждение совместимости компонентов методом ИК-спектроскопии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №6. Публикация 3-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-6/3-4.pdf> (дата обращения: 01.12.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16761.
4. Холодов Д.Б., Николаевский В.А., Чернов Ю.Н., Бузлама А.В. Новые подходы к профилактике нпвс-гастропатии // Научный результат. 2017. Т. 3(3). С. 55–70. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-55-70.
5. Batran Al.R., Bayaty Al-F., Jamil Al-Obaidi M.M. In vivo antioxidant and antiulcer activity of Parkia speciosa ethanolic leaf extract against ethanol-induced gastric ulcer in rats // PLoS One. 2013. Vol. 28. №8(5). P. e64751. DOI: 10.1371/journal.pone.0064751.
6. Bafna P.A., Balaraman R. Anti-ulcer and antioxidant activity of DHC-1, a herbal formulation // J Ethnopharmacol. 2004. Vol. 90(1). P. 123–127. DOI: 10.1016/j.jep.2003.09.036.
7. Buzlama A., Doba S., Dagher S., Slivkin A. Pharmacological and biological effects of chitosan // Research Journal of Pharmacy and Technology. 2020. Vol. 13(2). P. 1043–1049. DOI: 10.5958/0974-360X.2020.00192.4.
8. Franke A., Teyssen S., Singer M.V. Alcohol-related diseases of the esophagus and stomach // Dig Dis. 2005. Vol. 23(3-4). P. 204–213. DOI: 10.1159/000090167.
9. Hajrezaie M. Biochanin a Gastroprotective effects in ethanol-induced gastric mucosal ulceration in rats // PLOS One. 2015. Vol. 10(3). P. e0121529. DOI: 10.1371/journal.pone.0121529.

10. Marcinkiewicz J., Kontny E. Taurine and inflammatory diseases // *Amino Acids*. 2014. Vol. 46(1). P. 7–20. DOI: 10.1007/s00726-012-1361-4.
11. Marik P.E., Vasu T., Hirani A., Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis // *Crit Care Med*. 2010. Vol. 38(11). P. 2222–2228. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181f17adf.
12. Mota K.S., Dias G.E., Pinto M.E. Flavonoids with gastroprotective activity // *Molecules*. 2009. Vol. 3. №14(3). P. 979–1012. DOI: 10.3390/molecules14030979.
13. Mutlu G.M., Mutlu E.A., Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation // *Chest*. 2001. Vol. 119(4). P. 1222–1241. DOI: 10.1378/chest.119.4.1222.
14. Uspenskii S.A., Vikhoreva G.A., Sonina A.N., Gal'braikh L.S. Properties of acetic-acid alcohol-containing solutions of chitosan // *Fibre Chemistry*. 2010. Vol. 42(2). P. 88–91.
15. Vonkeman H.E., Klok R.M., Postma M.J., Brouwers J.R., Laar M.A. Direct medical costs of serious gastrointestinal ulcers among users of NSAIDs // *Drugs Aging*. 2007. Vol. 24(8). P. 681–690. DOI: 10.2165/00002512-200724080-00005.

References

1. Buzlama AV, Chernov YuN, Slivkin AI. Paletka dlya planimetrichekikh izmereniy ob"ektov v biologii i meditsine [Palette for planimetric measurements of objects in biology and medicine]: Russian Federetaion Patent na izobretenie № 114147. Opubl. 10.03.2012 g. ofitsial'nyy byulleten'. №7. Russian.
2. Buzlama AV. Doklinicheskie issledovaniya lekarstvennykh veshchestv : uchebnoe posobie [Preclinical studies of medicinal substances: a training manual]. Moscow: Geotar-Media; 2017. Russian.
9. Doba SH, Buzlama A.V, Karpova E.L. Izuchenie protivoyazvennoi aktivnosti gelya, sodержashchego khitozan v kombinatsii s taurinom i podtverzhenie sovместimosti komponentov metodom ik-spektroskopii [Study of the antiulcer activity of a gel containing chitosan and taurine and confirmation of their compatibility by ir-spectroscopy]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2020 [cited 2020 Dec 01];6 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-6/3-4.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16761.
4. Kholodov DB, Nikolaevsky VA, Chernov YuN, Buzlama AV. Novye podkhody k profilaktike npvs-gastropatii [New approaches to prevention of nsaid-gastropathy]. Research result: pharmacology and clinical pharmacology. 2017;3(3). DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-3-55-70. Russian.
5. Al Batran R, Al-Bayat F, Jamil Al-Obaidi MM. In vivo antioxidant and antiulcer activity of *Parkia speciosa* ethanolic leaf extract against ethanol-induced gastric ulcer in rats. *PLoS One*. 2013;28;8(5):e64751. DOI: 10.1371/journal.pone.0064751.
6. Bafna PA, Balaraman R. Anti-ulcer and antioxidant activity of DHC-1, a herbal formulation. *J Ethnopharmacol*. 2004;90(1):123-7. DOI: 10.1016/j.jep.2003.09.036.
7. Buzlama A, Doba S, Dagher S, Slivkin A. Pharmacological and biological effects of chitosan. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2020;13(2):1043-9. DOI: 10.5958/0974-360X.2020.00192.4.
8. Franke A, Teyssen S, Singer MV. Alcohol-related diseases of the esophagus and stomach. *Dig Dis*. 2005;23(3-4):204-13. DOI: 10.1159/000090167.
9. Hajrezaie M. Biochanin a Gastroprotective effects in ethanol-induced gastric mucosal ulceration in rats. *PLOS One*. 2015;10(3):e0121529. DOI: 10.1371/journal.pone.0121529.
10. Marcinkiewicz J, Kontny E. Taurine and inflammatory diseases. *Amino Acids*. 2014;46(1):7-20. DOI: 10.1007/s00726-012-1361-4.
11. Marik PE, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2010;38(11):2222-8. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181f17adf.
12. Mota KS, Dias GE, Pinto ME. Flavonoids with gastroprotective activity. *Molecules*. 2009;3;14(3):979-1012. DOI: 10.3390/molecules14030979.
13. Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*. 2001;119(4):1222-41. DOI: 10.1378/chest.119.4.1222.
14. Uspenskii SA, Vikhoreva GA, Sonina AN, Gal'braikh LS. Properties of acetic-acid alcohol-containing solutions of chitosan. *Fibre Chemistry*. 2010;42(2):88-91.
15. Vonkeman HE, Klok RM, Postma MJ, Brouwers JR, van de Laar MA. Direct medical costs of serious gastrointestinal ulcers among users of NSAIDs. *Drugs Aging*. 2007;24(8):681-90. DOI: 10.2165/00002512-200724080-00005.

Библиографическая ссылка:

Доба С.Х. Изучение противоязвенной активности гелей, содержащих хитозан и его комбинацию с таурином на моделях этаноловой и стрессорной язвы в доклинических исследованиях // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №4. Публикация 3-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-4/3-8.pdf> (дата обращения: 30.07.2021). DOI: 10.24411/2075-4094-2021-4-3-8*

Bibliographic reference:

Doba SH. Izuchenie protivoyazvennoj aktivnosti gelej, sodержashchih hitozan i ego kombinaciju s taurinom na modeljah jetanolovoj i stressornoj jazvy v doklinicheskikh issledovaniyah [Study of antiulcer activity of gel formulations containing chitosan and chitosan with taurine on ethanol and stress gastropathy models in preclinical studies]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 July 30];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-4/3-8.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2021-4-3-8

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-4/e2021-4.pdf>