



Патоморфологическая картина экспериментальных моделей язвенной болезни желудка, полученных внутрижелудочным введением этанола, полыни горькой травы настойки и преднизолона*

Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Бобров И.П., Кальницкий А.С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (проспект Ленина, д. 40., г. Барнаул, Алтайский край, 656038, Россия)

Для цитирования: Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Бобров И.П., Кальницкий А.С. Патоморфологическая картина экспериментальных моделей язвенной болезни желудка, полученных внутрижелудочным введением этанола, полыни горькой травы настойки и преднизолона. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(11): 113–118 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-231-11-113-118

✉ Для переписки:

Кальницкий

Артём Сергеевич

artem_kalnitsky

@mail.ru

Жариков Александр Юрьевич, д.б.н., доцент, проректор по научной работе и инновациям, заведующий кафедрой фармакологии имени профессора В.М. Брюханова

Мазко Олеся Николаевна, к.б.н., доцент, директор института фармации, доцент кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова

Бобров Игорь Петрович, д.м.н., доцент, профессор кафедры судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО

Кальницкий Артём Сергеевич, к.б.н., доцент кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова

Резюме

* Иллюстрации

к статье –

на цветной

вклейке в журнал

(стр. VI).

Цель исследования: оценка патоморфологической картины экспериментальных моделей язвенной болезни желудка, полученных путем внутрижелудочного введения этанола различной концентрации, полыни горькой травы настойки, а также преднизолона.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 5 экспериментальных группах по 5 крыс сток Вистар. Моделировали язвенную желудка путем однократного введения 96% и 70% этанола, полыни горькой травы настойки, изготовленной на 70% этаноле, а также 4- и 7-дневного введения преднизолона. Ульцерогенные агенты вводили внутрижелудочно, этанол и полыни горькой травы настойку дозе 5 мл/кг, преднизолон – в дозе 20 мг/кг. Проводили патоморфологическое исследование желудков экспериментальных крыс на макро- и микроскопическом уровне.

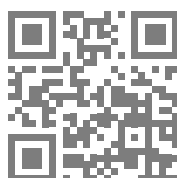
Результаты. При внутрижелудочном введении 96% и 70% этанола, а также полыни горькой травы настойки происходит выраженное образование эрозий со средней глубиной $358,5 \pm 29,7$, $199,9 \pm 22,0$ и $307,8 \pm 7,5$ мкм соответственно, развитие очагов тромбоза и диапедезных кровоизлияний, а также некрозо-дистрофических поражений, наиболее выраженных при введении 96% этанола. На фоне 7-дневного внутрижелудочного введения преднизолона формируется достоверное язвообразование со средней глубиной эрозий $164,8 \pm 10,8$ мкм при отсутствии патологических изменений при 4-дневном введении.

Заключение. Патоморфологическая картина язвенной болезни желудка при введении 70%-го этанола характеризуется достоверным образованием эрозий при менее выраженном некрозе тканей в сравнении с 96%-м этанолом. Введение полыни горькой травы настойки характеризуется тенденцией к образованию эрозий СОЖ большей глубины, чем на фоне введения 70% этанола. Внутрижелудочное введение преднизолона в течение 7 дней позволяет достоверно получить эрозивные повреждения желудка.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка, моделирование, патоморфологическая картина

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: SLHFTU



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-231-11-113-118>

Comparative pathomorphological picture of various experimental models of gastric ulcer disease*

A.Yu. Zharikov, O.N. Mazko, I.P. Bobrov, A.S. Kalnitsky

Altai State Medical University, (40, Lenin Avenue, Barnaul, 656038, Russia)

For citation: A.Yu. Zharikov, O.N. Mazko, I.P. Bobrov, A.S. Kalnitsky Comparative pathomorphological picture of various experimental models of gastric ulcer disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(11): 113–118. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-231-11-113-118

✉ **Corresponding author:**

Artem S. Kalnitsky

artem_kalnitsky

@mail.ru

Aleksandr Yu. Zharikov, D. Sc. (Biology), Associate Professor, Vice-rector for Research and Innovation, Head of the Department of Pharmacology named after Professor V.M. Bryukhanov; ORCID: 0000-0003-4884-220X, Researcher ID: N-6003-2016, Scopus Author ID: 16318256900

Olesya N. Mazko, PhD (Biology), Associate Professor, Director of the Institute of Pharmacy, Associate Professor of the Department of Pharmacology named after Professor V.M. Bryukhanov; ORCID: 0000-0001-7299-4516, Scopus Author ID: 57208400392

Igor P. Bobrov, D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Forensic Medicine named after Professor V.N. Kryukov and Pathological Anatomy with the course of DPO; ORCID: 0000-0001-9097-6733, Scopus Author ID: 7004843256

Artem S. Kalnitsky, PhD (Biology), Associate Professor of the Department of Pharmacology named after Professor V.M. Bryukhanov; ORCID: 0000-0003-3500-3052, Researcher ID: AAD-8815-2022, Scopus Author ID: 57224973144

Summary

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. VI).

The aim of the study was to evaluate the pathomorphological picture of experimental models of gastric ulcer obtained by intragastric administration of ethanol of various concentrations, wormwood bitter herb tincture, as well as prednisone.

Materials and methods. The experiment was conducted on 5 experimental groups of 5 stock Wistar rats. Gastric ulcer was modeled by a single injection of 96% and 70% ethanol, wormwood bitter herb tincture made with 70% ethanol, as well as 4- and 7-day administration of prednisone. Ulcerogenic agents were administered intragastrically, ethanol and wormwood bitter herb tincture at a dose of 5 ml / kg, prednisolone at a dose of 20 mg / kg. A pathomorphological study of the stomachs of experimental rats was performed at the macro- and microscopic level.

Results. With intragastric administration of 96% and 70% ethanol, as well as wormwood bitter herb tincture, there is a pronounced formation of erosions with an average depth of 358.5 ± 29.7 , 199.9 ± 22.0 and 307.8 ± 7.5 microns, respectively, the development of foci of thrombosis and diapedetic hemorrhages, as well as necrotic-dystrophic lesions, most pronounced with the introduction of 96% ethanol. Against the background of 7-day intragastric administration of prednisolone, a significant ulcer with an average erosion depth of 164.8 ± 10.8 microns is formed in the absence of pathological changes with 4-day administration.

Conclusion. The pathomorphological picture of gastric ulcer with the introduction of 70% ethanol is characterized by significant erosion with less pronounced tissue necrosis compared with 96% ethanol. The introduction of wormwood bitter herb tincture is characterized by a tendency to form erosion of coolant of greater depth than against the background of the introduction of 70% ethanol. Intragastric administration of prednisone for 7 days makes it possible to reliably obtain erosive damage to the stomach.

Keywords: gastric ulcer, modeling, pathomorphological picture

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Язвенная болезнь желудка является одним из наиболее распространенных заболеваний современного взрослого населения. Так, средняя доля заболеваемости указанной патологией в популяции составляет от 5 до 10% [1]. В этой связи поиск новых противоязвенных лекарственных препаратов представляется в качестве весьма актуального направления научных исследований.

При этом язвенная болезнь желудка является полиэтиологическим заболеванием, так как может возникать в ответ на воздействие различных факторов – употребления алкоголя и иных агрессивных веществ, стрессовых расстройств, применения лекарственных препаратов, обладающих ульцерогенным действием и т. д. [1–6].

Традиционно, доклиническая оценка веществ, обладающих потенциальной фармакологической активностью невозможна без наличия адекватной экспериментальной модели исследуемого заболевания, которая должна удовлетворять ряду определенных требований. Во-первых, патологический процесс, получаемый в результате моделирования, должен быть как можно более близким к таковому в условиях самостоятельного развития исследуемой болезни в естественных условиях. Во-вторых, модель должна обеспечивать воспроизводимость формируемой патологии у используемых тест-систем. Во-третьих, при моделировании заболевания на животных, проводимые манипуляции должны приносить животным как можно меньше боли и страданий.

Учитывая упомянутую выше множественность этиологических факторов развития язвенной болезни желудка, экспериментальное моделирование данной патологии включает в себя несколько методик, отличающихся как способом формирования язвенного дефекта, так и длительностью моделирования. Так, существует «этанольная» модель, заключающаяся в однократном внутрижелудочном введении 96% этилового спирта и приводящая к достоверному формированию язвенного поражения слизистой оболочки желудка [7]. Однако, данный способ моделирования в первую очередь подходит для оценки гастропротекторной активности препаратов, действующих непосредственно на вводимый ulcerогенный агент, а также в области границы между слизистой слоем и просветом желудка, в то время как при длительном введении препаратов, действующих на уровне биохимических процессов в области слизистой оболочки желудка, наличие выраженного некроза эпителиальных клеток [8–11] может помешать оценке противоязвенных свойств исследуемого вещества. В связи с этим, представляет определенный интерес разработка модификации данной модели, связанной с использованием этанола меньшей концентрации, в том числе в составе композиции с иными язвообразующими агентами. Так, в качестве перспективного ulcerогенного агента представляется изготавливаемая на 70%

этиловом спирте полыни горькой травы настойка, действующие вещества которой оказывают активизирующее влияние на секрецию соляной кислоты в желудке [12, 13].

Иным способом моделирования язвенной болезни желудка является «стероидная» модель, предполагающая использование глюкокортикоидных средств. Так, существует способ экспериментального желудочного язвообразования, основанный на подкожном введении преднизолона в течение 4 дней [14]. Тем не менее, учитывая болезненность парентерального введения для животных, в также высокую частоту перорального назначения преднизолона, перспективным направлением представляется разработка «стероидной» язвы с использованием внутрижелудочного введения язвообразующего вещества.

Суммируя вышесказанное, актуальным вектором научных исследований в области экспериментальной гастроэнтерологии является оптимизация существующих моделей язвенной болезни желудка с целью получения способов моделирования указанной патологии, предполагающих наименьшее негативное влияние на состояние подопытных животных при достаточной эффективности формирования язвенных дефектов и соответствия патологической картины исследуемого заболевания таковой у человека.

На данный момент одним из наиболее информативных способов оценить степень язвенного поражения тканей желудка является проведение патоморфологического исследования, позволяющего как макроскопически оценить количество язвенных поражений различных типов, так и микроскопически определить влияние ulcerогенного агента на общее гистологическое состояние тканей, а также на морфометрические характеристики формируемых язвенных дефектов [15]. В этой связи, целью исследования является оценка патоморфологической картины экспериментальных моделей язвенной болезни желудка, полученных путем внутрижелудочного введения этанола различной концентрации, полыни горькой травы настойки, а также преднизолона.

Материалы и методы

Исследование проводили на 25 крысах-самцах стока Вистар. Животные были получены в виварии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Новосибирск, Россия).

Животные были разделены на 5 экспериментальных групп по 5 крыс в каждой. Крысы 1–2 групп подвергались моделированию язв желудка путем введения этанола различной концентрации (1 группы – 96%, 2 группы – 70%), животные 3 группы – путем введения полыни горькой травы настойки, содержащую 70° этанол в качестве экстрагента (ООО «Тульская фармацевтическая фабрика», Россия). Для этого за 24 часа до введения ulcerогенного агента животные подвергались

пищевой депривации. Введение осуществлялось внутрижелудочным способом при помощи зонда в дозе 5 мл/кг [7].

Животным 4–5 групп исследования ежедневно внутрижелудочно вводили преднизолон (АО «ПФК Обновление», Россия) в дозе 20 мг/кг животным 4 группы в течение 7 дней, животным 5 группы – в течение 4 дней.

Животные 1–3 групп через 60 минут после попадания язвообразующего вещества, 4–5 групп через сутки после последнего введения преднизолона подвергались эвтаназии с последующим изъятием желудка для макро- и микроскопического исследования степени поражения слизистой оболочки язвенными дефектами.

Для этого ткань желудка фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Проводку осу-

ществоляли по изопропиловому спирту с помощью автомата проводки TISSUE-TEK VIPTM6 (Sakkura, Япония). Заливали материал в парафин при помощи станции парафиновой заливки TISSUE-TEK TEC 5 (Sakkura, Япония). Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм получали с использованием полуавтоматического роторного микротомы Accu-Cut SRM (Sakkura, Япония) и окрашивали гематоксилином и эозином в автомате для автоматической окраски микропрепаратов TISSUE-TEK Prisma (Sakkura, Япония). Заключали препараты под пленку в аппарате для автоматического заключения микропрепаратов TISSUE-TEK Film (Sakkura, Япония).

На макроскопическом уровне в каждом случае оценивали повреждения слизистой оболочки желудка (СОЖ): среднее общее число эрозий, среднее число точечных эрозий (за которые принимали эрозии до 2 мм), среднее число полосовидных

эрозий (за которые принимали полоски эрозий более 5 мм), а также высчитывали процентное распределение различных видов повреждений. Определяли индекс Паулса (ИП), или индекс изъязвления для каждого вида повреждений по формуле: $(N \times K) / 100$, где N – среднее число повреждений на 1 животное, K – процент поражений животных в группе. Также высчитывали глубину эрозий.

Морфометрические исследования проводили с использованием комплекса визуализации MC–LCD 4K и программного обеспечения ВидеоТест–Морфология 5.2.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы Statistica 10.0. Экспериментальные данные представлены в виде среднего значения с указанием стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Статистическую значимость различий признавали при уровне $p < 0,05$.

Результаты

У животных 1-й группы исследования (этанол 96%) макроскопически СОЖ имела красноватый вид, выглядела бугристой, складки были выражены слабо. Отмечали выраженные деструктивные изменения в виде широких длинных полосовидных эрозий. Подобные деструктивные изменения были выявлены у 4 из 5 (80%) животных. В среднем число повреждений на 1 животное составило $5,6 \pm 1,4$. Все повреждения (100%) были представлены широкими полосовидными эрозиями (рис. 1).

Эрозии, возникшие при воздействии 96% этанола, располагались в верхней трети СОЖ и лишь единичные распространялись до подслизистого слоя. При патоморфологическом исследовании отмечали полнокровие сосудов микроциркуляции, очаги тромбоза и диапедезные кровоизлияния в виде гомогенно-розовых масс. Покровно-ямочный эпителий был в состоянии выраженной дистрофии и некроза. Следует отметить, что воспалительная реакция была минимальной, возможно из-за кратковременности воздействия повреждающего фактора.

Средняя глубина эрозий составила $358,5 \pm 29,7$ мкм, пределы колебаний глубины эрозий варьировали от 161,2 мкм до 741,7 мкм. Общий ИП составил – 5,6. ИП для точечных эрозий составил – 0, для полосовидных эрозий – 5,6 (табл. 1).

У животных 2-й группы исследования (этанол 70%) микроскопически СОЖ имела красноватый вид, имела очаги бугристости, складки были выражены умеренно. Отмечали умеренно выраженные деструктивные изменения в виде узких длинных и коротких полосовидных и точечных эрозий (рис. 2). Подобные деструктивные изменения были выявлены у всех 5 животных (100%). В среднем число повреждений на 1 животное составило $4,3 \pm 0,9$. Количество полосовидных эрозий составило 76,9%, а точечных – 23,1%.

Эрозии при воздействии 70% этанола располагались в верхней трети СОЖ и в единичных случаях достигали 2/3 слизистой оболочки. При патоморфологическом исследовании отмечали выраженное полнокровие сосудов микроциркуляции, очаги тромбоза и диапедезные кровоизлияния. Покровно-ямочный эпителий был в состоянии дистрофии и некроза. Воспалительная реакция была минимальной.

Средняя глубина эрозий составила $199,9 \pm 22,0$ мкм, пределы колебаний глубины эрозий варьировали от 77,6 мкм до 368,3 мкм. Общий ИП по сравнению с предыдущей группой уменьшался до 4,3. ИП для полосовидных эрозий уменьшался до 3,8, а для точечных эрозий возрастал до 0,7 (табл. 1).

У животных 3-ей группы исследования (полыни горькой травы настойка) микроскопически

Таблица 1. Морфометрические параметры СОЖ в экспериментальных группах при внутривенном введении этанола и полыни горькой травы настойки

Показатель	Этанол 96%	Этанол 70%	Полыни горькой травы настойка (на 70% этаноле)
Число повреждений СОЖ	$5,6 \pm 1,4$	$4,3 \pm 0,9$	$4,0 \pm 2,0$
Число полосовидных эрозий	$5,6 \pm 1,4$	$5,0 \pm 1,0$	3
Число полосовидных эрозий (%)	100	76,9	25%
Число точечных эрозий	0	3	$2,3 \pm 0,3$
Число точечных эрозий (%)	0	23,1	75%
Общий индекс Паулса	5,6	4,3	4,0
Индекс Паулса для полосовидных эрозий	5,6	3,8	0,75
Индекс Паулса для точечных эрозий	0	0,7	1,7
Глубина эрозий (мкм)	$358,5 \pm 29,7$	$199,9 \pm 22,0$	$307,8 \pm 7,5$

слизистая оболочка желудка (СОЖ) имела красноватый вид, имела очаги бугристости, складки были выражены умеренно. Отмечали умеренно выраженные деструктивные изменения в виде точечных эрозий и небольшого числа длинных глубоких полосовидных эрозий (рис. 3). Подобные деструктивные изменения были выявлены у всех животных (100%). В среднем число повреждений на 1 животное составило $4,0 \pm 2,0$. Количество точечных эрозий составило 75%, а полосовидных – 25%. Эрозии достигали 2/3 слизистой оболочки. Отмечали выраженное полнокровие сосудов микроциркуляции, тромбоз сосудов микроциркуляции и диапедезные кровоизлияния. Покровно-ямочный эпителий был в состоянии дистрофии и некроза. Воспалительная реакция была небольшой.

Средняя глубина эрозий составила $307,8 \pm 7,5$ мкм, пределы колебаний глубины эрозий варьировали от 222,5 мкм до 363,4 мкм. Общий ИП по сравнению с предыдущей группой исследования равнялся 4,0. ИП для точечных эрозий составлял 1,7, а для полосовидных эрозий – 0,75 (табл. 1).

У животных 4-й группы исследования (преднизолон 7 дней) макроскопически СОЖ была бледно-розовой, гладкой, складки были выражены хорошо. Деструктивные изменения присутствовали преимущественно в виде точечных эрозий (рис. 4). Подобные деструктивные изменения были

выявлены у всех 5 животных (100%). В среднем число повреждений на 1 животное составило $2,5 \pm 0,3$. Количество полосовидных эрозий составило 10%, а точечных – 90%.

Эрозии располагались в верхней трети СОЖ. При патоморфологическом исследовании отмечали умеренно выраженное полнокровие сосудов микроциркуляции, явления сладж-феномена эритроцитов, тромбоза сосудов и диапедезные кровоизлияния. Покровно-ямочный эпителий был в состоянии дистрофии. Воспалительная реакция отсутствовала.

Средняя глубина эрозий составила $164,8 \pm 10,8$ мкм, пределы колебаний глубины эрозий варьировали от 103,5 мкм до 210,5 мкм. Общий ИП по сравнению с предыдущей группой уменьшался до 2,5. ИП для полосовидных эрозий уменьшался до 0,1, а ИП для точечных эрозий возрастал до 2,0.

У животных 5-й группы исследования (преднизолон 4 дня) макроскопически слизистая оболочка желудка (СОЖ) имела бледно-розовый вид, была гладкой, складки были выражены хорошо. Деструктивных изменений обнаружено не было (рис. 5). При патоморфологическом исследовании отмечали слабо выраженное полнокровие сосудов микроциркуляции, покровно-ямочный эпителий был сохранен в состоянии при отсутствии воспалительной реакции.

Обсуждение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что наиболее выраженный деструктивный эффект был выявлен у животных 1-й группы (этанол 96%), что проявлялось большим общим количеством эрозий, возникновением глубоких широких полосовидных эрозий и высоким индексом Паулса. При этом наблюдалось существенное некротическое поражение СОЖ, значительно более выраженное по сравнению с результатом, полученным у животных 2 группы (этанол 70%). Это можно объяснить необратимой коагуляцией поверхностных белков в области СОЖ, степень развития которой прямо зависит от концентрации этилового спирта [16, 17, 18]. Стоит отметить, что в целом морфометрические характеристики собственно желудочных дефектов при введении 70% этанола свидетельствовали о развитии достоверного язвообразования у 100% подопытных животных. Принимая во внимание значительно более редкое употребление людьми этанола максимальной концентрации, в отличие от 70%-го, можно предположить, что внутрижелудочное введение последнего будет провоцировать язвообразование, имеющее большее сходство с таковым у человека, что является одной из целей разработки новых методов экспериментального моделирования в фармакологии.

На этом фоне введение полыни горькой травы настойки обеспечило достоверное формирование как полосовидных, так и точечных эрозий в области слизистой оболочки желудка. Вероятно, тенденции к увеличению средней глубины эрозий по сравнению введением 70% этанола связана

с наличием дополнительного рефлекторного ulcerогенного действия, развивающегося под действием сесквитерпеновых горечей, стимулирующих хеморецепторы полости рта и желудка с последующей активацией блуждающего нерва [12, 13].

При этом в группах крыс, подвергавшихся внутрижелудочному введению преднизолона, степень язвенного поражения СОЖ была ожидаемо прямо зависима от времени введения ulcerогенного агента и достоверно проявлялась при 7-дневном введении исследуемого вещества у 100% экспериментальных крыс, в то время как 4-дневное введение не вызывало желудочного язвообразования. Это можно в первую очередь объяснить механизмом клеточного действия, характерным для стероидных гормонов, к которым относится преднизолон. Так, препарат, будучи липофильным соединением, проникает через клеточную мембрану, а затем, связываясь с цитоплазматическим рецептором, попадает в ядро с последующим влиянием на генетический аппарат клетки [19]. Кроме того, следует принимать во внимание изначальную адаптационную роль глюкокортикоидных гормонов, способных оказывать защитное воздействие на СОЖ во время стрессовой реакции на раннем этапе [20–23]. На этом фоне показано, что при увеличении продолжительности введения стероидных противовоспалительных средств имеет место трансформация антиulcerогенного действия в язвообразующее [24, 25], что, вероятно, происходило в рамках проведенного исследования.

Заключение

1. Патоморфологическая картина язвенной болезни желудка при введении 70%-го этанола характеризуется достоверным образованием эрозий при менее выраженном некрозе тканей в сравнении с 96%-м этанолом.
2. Введение полыни горькой травы настойки характеризуется тенденцией к образованию эрозий СОЖ большей глубины, чем на фоне введения 70% этанола.

3. Внутрижелудочное введение преднизолона в течение 7 дней позволяет достоверно получить эрозивные повреждения желудка.

Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 056–00046–24–00, тема «Противоязвенная активность пептидного средства ЛК-3. Эффективность применения в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами для ослабления их ulcerогенного действия»).

Литература | References

1. Mayev I.V., Andreev D.N., Samsonov A.A., Cheremushkina A.S. Peptic ulcer disease: the current state of the problem. *Medical advice*. 2022;16(6):100–108. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2022–16–6–100–108.
Маев И.В., Андреев Д.Н., Самсонов А.А., Черёмушкина А.С. Язвенная болезнь: современное состояние проблемы. *Медицинский совет*. 2022;16(6):100–108. doi: 10.21518/2079–701X-2022–16–6–100–108.
2. Graham D.Y. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(18):5191–5204. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5191.
3. Kubosawa, Y., Mori, H., Kinoshita, S., et al. Changes of gastric ulcer bleeding in the metropolitan area of Japan. *World journal of gastroenterology*. 2019;25(42):6342–6353. doi: 10.3748/wjg.v25.i42.6342.
4. Milosavljević T., Kostić-Milosavljević M., Krstić M., Sokić-Milutinović A. Epidemiological trends in stomach-related diseases. *Dig Dis*. 2014;32(3):213–216. doi: 10.1159/000357852.
5. Taha A.S., Angerson W.J., Knill-Jones R.P., Blatchford O. Upper gastrointestinal haemorrhage associated with low-dose aspirin and anti-thrombotic drugs – a 6-year analysis and comparison with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(4):285–289. doi: 10.1111/j.1365–2036.2005.02560.x.
6. Okada M., Yao T., Fuchigami T., Imamura K., Omae T. Factors influencing the healing rate of gastric ulcer in hospitalised subjects. *Gut*. 1984;25(8):881–885. doi: 10.1136/gut.25.8.881.
7. Rahman Z., Dwivedi D.K., Jena G.B. Ethanol-induced gastric ulcer in rats and intervention of tert-butylhydroquinone: Involvement of Nrf2/HO-1 signalling pathway. *Human & experimental toxicology*. 2020;39(4):547–562. doi: 10.1177/0960327119895559.
8. Bou-Abboud Ch.F., Wayland H., Paulsen G., Guth P.H. Microcirculatory stasis precedes tissue necrosis in ethanol-induced gastric mucosal injury in the rat. *Digestive Diseases and Sciences*. 1988;33(7):872–877. doi: 10.1007/BF01550978.
9. Takeuchi K., Okabe S. Role of luminal alkalization in repair process of ethanol-induced mucosal damage in rat stomach. *Dig Dis Sci*. 1983;28(11):993–1000. doi: 10.1007/BF01311728.
10. Sistani Karampour N., Arzi A., Rezaie A. et al. Gastroprotective effect of zingerone on ethanol-induced gastric ulcers in rats. *Medicina*. 2019;55(3):64. doi: 10.3390/medicina55030064.
11. Bilici D., Süleyman H., Banoglu Z.N. et al. Melatonin prevents ethanol-induced gastric mucosal damage possibly due to its antioxidant effect. *Dig Dis Sci*. 2002;47(4):856–861. doi: 10.1023/a:1014764705864.
12. Batiha G.E., Olatunde A., El-Mleeh A. et al. Bioactive Compounds, Pharmacological Actions, and Pharmacokinetics of Wormwood (*Artemisia absinthium*). *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9(6):353. doi: 10.3390/antibiotics9060353.
13. Wegener T., Heim Mueller E. Treatment of Mild Gastrointestinal Disorders with a Herbal Combination: Results of a Non-interventional Study with Gastritol® Liquid. *Phytother Res*. 2016;30(1):72–77. doi: 10.1002/ptr.5502.
14. Pal S., Bhattacharya S., Chaudhuri A.K.N. The effects of Mikania cordata (Burm) B.L. Robins, Root extract on gastroduodenal ulcer models in rats and guinea pigs. *Phytotherapy research an international Journ*. 1988;2(4):180–182. doi: 10.1002/ptr.2650020406.
15. Zharikov A. Yu., Lorentz S.E., Bobrov I.P. et al. Pharmacologically active tripeptide Leu-Ile-Lys in indomethacin-induced gastric ulcer. *International Journal of Biomedicine*. 2018;8(4):351–354. doi: 10.21103/Article8(4)_OA17.
16. Matthes K., Mino-Kenudson M., Sahani D.V. et al. Concentration-dependent ablation of pancreatic tissue by EUS-guided ethanol injection. *Gastrointest Endosc*. 2007;65(2):272–277. doi: 10.1016/j.gie.2006.04.043.
17. Liu J., Guo M., Fan X. Ethanol induces necroptosis in gastric epithelial cells in vitro. *J Food Biochem*. 2021;45(4): e13692. doi: 10.1111/jfbc.13692.
18. Chelales E., Morhard R., Nief C. et al. Radiologic-pathologic analysis of increased ethanol localization and ablative extent achieved by ethyl cellulose. *Sci Rep*. 2021;11(1):20700. doi: 10.1038/s41598–021–99985–4.
19. Cole T.J. Glucocorticoid action and the development of selective glucocorticoid receptor ligands. *Biotechnol Annu Rev*. 2006;12:269–300. doi: 10.1016/S1387–2656(06)12008–6.
20. Derelanko M.J., Long J.F. Influence of prednisolone on ethanol-induced gastric injury in the rat. *Dig Dis Sci*. 1982;27(2):149–154. doi: 10.1007/BF01311709.
21. Takeuchi K., Furukawa O., Nishiwaki H., Okabe S. 16,16-Dimethyl prostaglandin E2 aggravates gastric mucosal injury induced by histamine in rats. Possible role of the increased mucosal vascular permeability. *Gastroenterology*. 1987;93(6):1276–1286. doi: 10.1016/0016–5085(87)90256–3.
22. Souza M.H., Lemos H.P., Oliveira R.B., Cunha F.Q. Gastric damage and granulocyte infiltration induced by indomethacin in tumour necrosis factor receptor 1 (TNF-R1) or inducible nitric oxide synthase (iNOS) deficient mice. *Gut*. 2004;53(6): 791–796. doi: 10.1136/gut.2002.012930.
23. Zanardo R.C., Perretti M., Wallace J.L. Annexin-1 is an endogenous gastroprotective factor against indomethacin-induced damage. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005; 288(3): G481–G486. doi: 10.1152/ajpgi.00299.2004.
24. Filaretova L., Podvigina T., Bagaeva T., Morozova O. From gastroprotective to ulcerogenic effects of glucocorticoids: role of long-term glucocorticoid action. *Curr Pharm Des*. 2014;20(7):1045–1050. doi: 10.2174/13816128113199990419.
25. Longui C.A. Glucocorticoid therapy: minimizing side effects. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5 Suppl): S163–S177. doi:10.2223/JPED.1713,

К статье

Патоморфологическая картина экспериментальных моделей язвенной болезни желудка, полученных внутрижелудочным введением этанола, полыни горькой травы настойки и преднизолона (стр. 113–116)

To article

Comparative pathomorphological picture of various experimental models of gastric ulcer disease (p. 113–116)

Рисунок 1. Широкая полосовидная эрозия в СОЖ у животных при воздействии 96% этанола. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$.

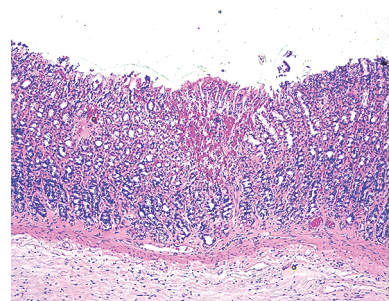
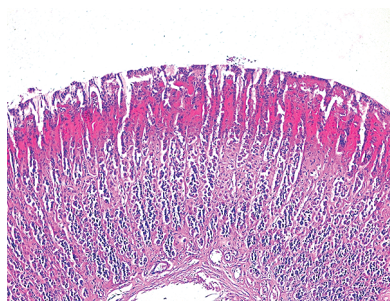


Рисунок 2. Глубокая узкая полосовидная эрозия в СОЖ у животных при воздействии 70% этанола. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$.

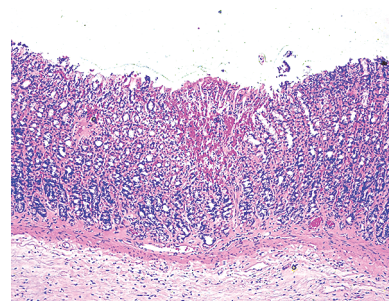
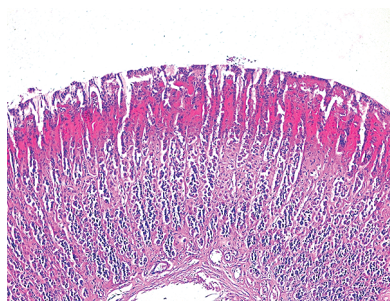


Рисунок 3. Глубокая полосовидная эрозия в СОЖ у животных при воздействии полыни горькой травы настойки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$.

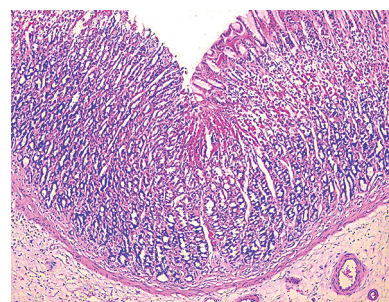
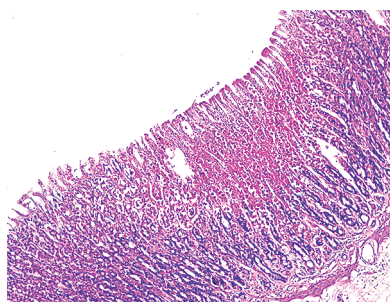


Рисунок 4. Точечная эрозия в СОЖ у животных при воздействии преднизолона в течение 7 дней. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$.

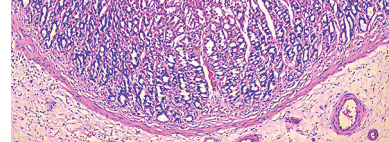
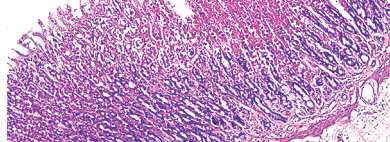


Рисунок 5. СОЖ животных при введении преднизолона в течение 4 дней, деструктивных изменений не определяется. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$.

