

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
«ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

На правах рукописи

МЯЗИНА АННА ВАДИМОВНА



**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЖЕЛУДКА
НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ И НОВЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИГИДРОТИОПИРИДИНОВ С
АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

Специальность 14.03.01 – Анатомия человека
(медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Луганск – 2022

Работа выполнена на кафедре фундаментальной и клинической фармакологии ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Научный руководитель: **Бибик Елена Юрьевна**
доктор медицинских наук, профессор,
ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ
ЛУКИ», заведующая кафедрой
фундаментальной и клинической
фармакологии

Официальные оппоненты: **Антипов Николай Васильевич**
доктор медицинских наук, профессор,
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.
ГОРЬКОГО, заведующий кафедрой
оперативной хирургии и
топографической анатомии (г. Донецк,
ДНР)

Кретов Александр Анатольевич
кандидат биологических наук, доцент,
ГОУ ВО ЛНР «Луганский
государственный аграрный
университет», заведующий кафедрой
биологии животных (г. Луганск, ЛНР).

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.
Вернадского» (г. Симферополь, РФ)

Защита диссертации состоится «20» октября 2022 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.005.01 в ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» по адресу: 91045, ЛНР, г. Луганск, кв. 50-летия обороны Луганска, дом 1г.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ» (91045, ЛНР, г. Луганск, кв. 50-летия обороны Луганска, дом 1г, библиотека).

Автореферат разослан «16» сентября 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 001.005.01
кандидат медицинских наук, доцент



И.А. Белик

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Причины и следствия изменения структурно-функциональной организации тканей желудка под воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, в том числе и ксенобитиков, в настоящее время отражены в ряде работ ученых и врачей (Lanas A.A., 2015; Самсонов А.А., 2016; Боровкова Н.Ю., 2018). Последствия нерациональной фармакотерапии накладывают неблагоприятный отпечаток на морфологическую картину желудка и его функционирование. При этом осложнения могут потребовать хирургического вмешательства (Калинин А.В., 2010).

В современной клинической практике лекарственные препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) широко применяются при заболеваниях и патологических состояниях различной этиологии с целью достижения антипиретического и болеутоляющего воздействия, причем нередко без квалифицированного контроля. Данная группа лекарственных средств изобилует количеством и выраженностью неблагоприятных воздействий. В США смертность от НПВС-индуцированных поражений ЖКТ сравнима с таковой от СПИДа, и выше, чем от меланомы, бронхиальной астмы, рака шейки матки или лимфангиоматоза (Dequeker J., 1998).

Среди побочных эффектов НПВС чаще всего выделяются явления эрозивно-язвенного поражения ими пищеварительного тракта. Так, при проведении эндоскопического исследования последние обнаруживаются у 60–70% лиц, принимающих НПВС (Татарина И.В., 2012). Также у 30–40% пациентов, получавших НПВС для лечения, наблюдались диспептические расстройства, а у 10–20% больных выявлены язвы и эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки. Кровотечения и перфорации встречаются в 2–5% случаев (Маев И.В., 2016; Мартынова Н.А., 2016).

Явление НПВС-гастродуоденопатии лишь отчасти связано с локальным влиянием этих препаратов на слизистую оболочку пищеварительного тракта (по своей химической структуре большинство из данных препаратов являются органическими кислотами). Одним из основных причинных факторов возникновения данного явления служит ингибирование изофермента ЦОГ-1 под системным воздействием препаратов. В связи с этим, гастротоксичность может возникнуть при любом способе введения НПВС и локализоваться в желудке, преимущественно в фундальном или препилорическом отделе (Каратеев А.Е., 2019; Bindu S., 2020).

В литературных источниках имеют место различные мнения по данному вопросу. Одни авторы (Мороз Е.В. с соавт., 2019; Тошматов

Б.Н., 2021; Тесаев С.З., 2021; Намозовна Б.Ф., 2022) считают более уязвимым фундальный отдел желудка. Согласно мнению Дикаревой Е.А. (2014), наиболее часто изменения выявляются в антральном отделе. Исследования Каратеева А.В., 2019; Устенко Ж.Ю., Гущина Я.А., 2020 показали, что НПВП могут поражать любой отдел ЖКТ – от пищевода до прямой кишки.

Данные о состоянии желудка, в частности о морфологических изменениях слизистой оболочки у лиц, получавших НПВС, фрагментарны и недостаточно изучены. Большинство исследований по оценке морфофункционального состояния желудка выполнены с применением методов макроскопической визуализации только на органном уровне. Значительно меньше выполнено работ по анализу реакций тканевых и клеточных модификаций компонентов стенки желудка в ответ на прием НПВС. На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что исследование вопросов и задач, связанных с данной проблемой, является актуальным.

При этом необходимо отметить, что поиск новых эффективных соединений с анальгетической активностью и обладающих благоприятным профилем безопасности – задача, стоящая перед медицинским научным обществом на протяжении последних десятилетий. Установлено, что значительное количество анальгетиков, применяемых в настоящее время, обладают широким спектром побочных эффектов, противопоказаний и лекарственных взаимодействий. Это усложняет их практическое применение, в особенности для лиц, вынужденных принимать их на постоянной основе и/или относящихся к так называемой группе риска (пациенты с гастропатиями в анамнезе) (Журавлева М.В., 2016; Абузарова Г.Р., 2016; Когония Л.М., 2018).

Особый интерес для современных научных исследований представляют новые гетероциклические соединения из ряда производных цианотиоацетамида (Воронков А.В. с соавт., 2017; Кривоколыско С.Г. с соавт., 2021). По данным отдельных единичных публикаций некоторым из них присуща высокая противовирусная активность, в частности, в отношении вирусов клещевого энцефалита и Повассан. Также некоторые соединения такой химической структуры проявляют выраженные противовоспалительные и аналептические свойства, а также адаптогенное действие (Бибик Е.Ю. с соавт., 2019). Некоторым из них присуща умеренная анти-ВИЧ-активность (Norman D.D., 2013). Есть мнение о том, что такие соединения в перспективе могут быть использованы в ревматологической и неврологической практиках, в качестве ингибитора аутоаксина и ингибитора образования бета-амилоидного пептида (Khan M.M., 2016).

Синтезированные на базе НИЛ «ХимЭкс» ЛГУ им. Владимира Даля 170 новых производных ди- и тетрагидропиридинов подвергались виртуальному биоскринингу на основе использования комплекса программного обеспечения Swiss Target Prediction. В результате выбраны семь образцов 1,4-дигидротииопиридинов, наиболее перспективных с учетом предполагаемых биомишеней для фармакокоррекции болевого синдрома и содержащих в своей структуре анестезиновый фрагмент. Степень эффективности воздействия выбранных образцов оценивалась в различных классических фармакологических тестах. Образцами-лидерами в проявлении анальгетического эффекта выявлены соединения с лабораторными шифрами mar-014, mar-037, mar-040 и mar-075. Установлено, что данные соединения перспективны для дальнейших доклинических исследований в опытах по изучению их органотоксичности на лабораторных животных.

Поэтому на основании вышеизложенного необходимо выделить насущную необходимость исследования структурно-функционального состояния желудка под воздействием наиболее часто применяемых НПВС и перспективных анальгетических препаратов нового поколения.

Степень разработанности проблемы исследования. В настоящее время осуществляются научные исследования по поиску высокоэффективных анальгетических средств различного химического строения. Однако количество достоверных научных данных по исследованию ulcerогенности новых перспективных биологически активных соединений недостаточно.

По некоторым данным, α -цианотиоацетамид (CAS Number: 7357-70-2) служит удобным полифункциональным реагентом для получения N,S-содержащих гетероциклов. Из α -цианотиоацетамида путем химического синтеза могут быть получены разнообразные структурные аналоги естественных молекул. Среди них изучены биологически активные соединения, для медицинской отрасли. Установлено, что у некоторых оригинальных соединений данной группы наблюдается различная степень фунгицидной и бактерицидной активности, выявлены противотуберкулезные, антифибринолитические, антигипертензивные, антигельминтные, противоопухолевые, гипогликемические, противовоспалительные и другие эффекты. В Луганском государственном медицинском университете имени Святителя Луки на протяжении последних пяти лет также проводились исследования по безопасности их применения, острой пероральной токсичности, фето- и гепатотоксичности.

Однако необходимо отметить, что сведения в отношении морфологических изменений желудка, как наиболее уязвимого органа после применения НПВС, не систематизированы и недостаточны, а

после применения новых биологически активных производных 1,4-дигидротиопиридина из дериватов α -цианотиоацетамида, практически отсутствуют.

Объект исследования: особенности морфогенеза желудка под воздействием лекарственных средств, применяемых в клинической практике, и соединений, проходящих доклинические исследования.

Предмет исследования: морфологическое состояние желудка после воздействия нестероидными противовоспалительными средствами и новыми органическими соединениями с высокой анальгетической активностью.

Цель исследования: установить особенности морфологических изменений желудка после воздействия наиболее часто применяемых нестероидных противовоспалительных препаратов и новых синтезированных соединений из ряда 1,4-дигидротиопиридинов, производных α -цианотиоацетамида, и сопоставить с их потенциальной анальгетической активностью.

Задачи исследования:

1. Оценить морфологическое состояние желудка крыс, содержащихся в обычных средовых условиях, на органном, тканевом и клеточном уровнях.

2. Исследовать особенности морфологического состояния желудка крыс после курсового воздействия наиболее часто применяемых нестероидных противовоспалительных средств на органном, тканевом и клеточном уровнях.

3. Изучить в эксперименте морфологические изменения в желудке после воздействия новыми производными 1,4-дигидротиопиридинов на органном, тканевом и клеточном уровнях.

4. Исследовать анальгетическую активность отдельных образцов производных α -цианотиоацетамида – 1,4-дигидротиопиридинов в формалиновом тесте.

5. Изучить влияние отдельных образцов производных α -цианотиоацетамида – 1,4-дигидротиопиридинов на количество лейкоцитов в крови крыс.

Научная новизна исследования. На основе экспериментальных исследований на лабораторных животных впервые определены новые органические соединения, проявляющие высокую анальгетическую активность в ряду оригинальных производных 1,4-дигидротиопиридинов, производных α -цианотиоацетамида. Получено дальнейшее развитие по решению вопроса морфологических изменений в слизистой оболочке желудка под воздействием отдельных НПВС. Структурными особенностями стенки желудка крыс, возникающими вследствие приема

индометацина и способствующего формированию гастропатий, являются: достоверное снижение толщины слизистой оболочки желудка, увеличение толщины подслизистой основы, изменение показателей эпителиальной формулы, отражающее перераспределение соотношения составляющих желез специализированных клеток. Выявлено, что основным из наиболее значимых гастротоксических эффектов исследуемых НПВС является их способность индуцировать гибель эпителиоцитов, вызывая атрофию слизистой оболочки желудка.

О нарушении клеточной дифференциации после приема НПВС свидетельствовали следующие факты: резко снижалось количество главных и париетальных glanduloцитов, в железистом эпителии присутствовали незрелые париетальные клетки. Экспериментально установлено, что клетки без полноценной дифференциации оказываются на месте зрелых специализированных эпителиоцитов и ускоренно перемещаются из генеративной зоны.

Впервые, на основе анатомических и гистологических методов установлено, что морфологическое и функциональное состояние желудка крыс, получавших исследуемые новые производные 1,4-дигидропиридинов, на органном, тканевом и клеточном уровне близко к его нормальной структурно-функциональной организации и не вызывают возникновения дистрофически-атрофических явлений в клетках покровного эпителия. Проведенные *in vivo* исследования в формалиновом тесте семи новых 1,4-дигидропиридинов, производных цианотиоацетамида, содержащих 2-фурильный заместитель в 4 положении, показали наличие максимально выраженной анальгетической активности в дозе 5 мг/кг у четырёх соединений: **mar-037** (ethyl 4-([3-cyano-5-([4-(ethoxycarbonyl)phenyl]amino)carbonyl]-4-(2-furyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]thio)acetyl)amino]benzoate); **mar-075** (ethyl 4-([5-cyano-4-(2-furyl)-6-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]thio]-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]amino)benzoate), **mar-040** (ethyl 4-([5-cyano-6-[2-(diphenylamino)-2-oxoethyl]thio]-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl)carbonyl]amino)benzoate) и **mar-014** (ethyl 4-([5-cyano-6-([2-[(3,5-dichlorophenyl)amino]-2-oxoethyl]thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridin-3-yl]carbonyl]amino)benzoate).

Животные, получавшие 1,4-дигидропиридины с лабораторными шифрами **mar-014**, **mar-037**, **mar-040**, **mar-075** после недельного курса их ведения в дозе 5 мг/кг однократно в сутки, не имеют гематологических признаков лейкопении.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты настоящей экспериментальной работы, имеющие практическую и теоретическую ценность, определили особенности морфологических

изменений в желудке и сдвиги в показателях клинического анализа крови после введения НПВС и новых производных 1,4-дигидротиопиридинов. Полученные результаты обозначили очевидную перспективность поиска соединений, обладающих болеутоляющими эффектами с низкой токсичностью и высоким профилем безопасности в ряду 1,4-дигидротиопиридинов, производных α -цианотиоацетамида.

Также результаты настоящей научно-исследовательской работы являются обоснованием для дальнейшего исследования в плане поиска новых потенциальных свойств (противовоспалительных, антипиретических, анксиолитических и др.) производных 1,4-дигидротиопиридинов, общей целью которых станет создание новых эффективных и безопасных лекарственных средств.

Методология и методы исследования. Методология диссертации базируется на ее структуре, логической организации, инструментальном обеспечении исследований и методах научного познания. Для решения поставленных задач в работе были сформированы рандомизированные группы животных. Контрольная группа – животные которой развивались в нормальных средовых условиях; экспериментальные (референтные) – животные которой получали препарат из группы нестероидных противовоспалительных средств, наиболее часто применяемых в клинической практике (индометацин и диклофенак натрия); и экспериментальные группы, крысы которых получали один из исследуемых новых органических соединений, производных цианотиоацетамида.

Экспериментальные морфологические и фармакологические исследования выполнены на базе кафедры фундаментальной и клинической фармакологии ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» на белых беспородных крысах репродуктивного возраста обоего пола массой 160-220 г, на основе принципов Хельсинской декларации (Форталеза, Бразилия, октябрь 2013), правилами качественной лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. №708н), приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. №199н («Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»), а также Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997), в соответствии с положениями Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях (Статья 27) и рекомендациями «Руководства по содержанию и использованию

лабораторных животных» («Guide for the Care and Use of Laboratory Animals». National Academy Press. USA. 2011).

Работа носит экспериментальный характер и включает в себя создание и использование экспериментальных моделей, таких, как формалиновый тест, исследование гастротоксичности и гематотоксичности новых биологически активных веществ).

При решении поставленных задач в данном экспериментальном исследовании, с точки зрения методологии научного познания, были применены как экспериментальные методы (моделирование, эксперимент, наблюдение, сравнение), так и методы виртуального моделирования, а также методы статистического параметрического и непараметрического анализа при обработке результатов экспериментальных исследований.

Положения, выносимые на защиту:

1. Морфологическая характеристика желудка крыс, содержащихся в обычных средовых условиях, на органном, тканевом и клеточном уровнях соответствует нормальной ее структурной организации и определяется стабильным структурно-функциональным состоянием желез фундального отдела.

2. Стенка желудка крыс, получавших классические нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак натрия и индометацин), имеет существенные изменения на органном, тканевом и клеточном уровнях. Слизистая оболочка характеризуется наличием признаков деструктивно-атрофического изменения эпителия. Гастротоксический эффект применяемых НПВС заключается в их способности инициировать гибель эпителиоцитов, вызывая атрофию слизистой оболочки желудка.

3. У животных, получавших внутрижелудочно производные 1,4-дигидропиридинов в течение 7 суток, достоверных отличий, характеризующих структуру желудка на органном, тканевом и клеточном уровнях, в сравнении с животными контрольной группы не выявлено. Обнаружена гистоархитектоника, характерная для слизистой оболочки и подслизистой основы желудка крыс контрольной группы. Эпителиальная формула, увеличение железисто-ямочного индекса указывают на интенсивное клеточное обновление.

4. Семидневное введение через желудочный зонд исследуемых производных 1,4-дигидропиридинов не вызывает уменьшение количества лейкоцитов по результатам клинического анализа крови в отличие от классических нестероидных противовоспалительных средств.

5. Из семи отобранных по результатам виртуального биоскрининга новых производных цианоацетамида в формалиновом тесте наибольшую анальгетическую активность проявили образцы с шифрами

mag-040 и mag-037. Это обусловлено тем, что наряду с ингибированием активности циклооксигеназы-2, арахидонат-5-липоксигеназы, фосфолипазы A2 новые соединения могут блокировать вольтаж-зависимые натриевые ионные каналы, а также воздействовать на аденозиновые и простаноидные рецепторы. В спектре их фармакологической активности в них сочетаются свойства НПВС, глюкокортикостероидных средств и местных анестетиков, вследствие того, что молекула соединения mag-037 включает два анестезиновых фрагмента.

Степень достоверности и апробация результатов. Проведение настоящей исследовательской работы осуществлялось на достаточном объеме экспериментального материала с применением современных методов, используя высокотехнологичное оборудование, инновационные средства виртуального моделирования, статистическую обработку данных параметрическими и непараметрическими методами.

Результаты и основные положения настоящей диссертации были представлены и обсуждены на научных мероприятиях: VII International Electronic Conference on Medical Chemistry (Vienna, 2021), V научной школе-конференции «Морфологические чтения, посвященные памяти проф. Владимира Георгиевича Ковешникова» (Луганск, 2021), II Международной научно-теоретической медицинской конференции «Первый шаг в науку» (Донецк, 2021), II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине» (Санкт-Петербург, 2021), VII Республиканской научно-практической интернет-конференции преподавателей, молодых учёных, аспирантов и студентов (Донецк, 2021), научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицинской науки» (Ярославль, 2021), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая и экспериментальная фармакология: достижения в науке, практике, образовании» (Курск, 2021), IV Международной научно-практической online конференции «Инновационные перспективы медицины Донбасса» (Донецк, 2022), II Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики» (Кемерово, 2022).

Публикации. В ходе выполнения научно-исследовательской работы автором было опубликовано в научной периодике 19 печатных работ, из которых 8 – в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК ЛНР, из них 2 статьи – в наукометрической базе SCOPUS, 2 статьи – в профессиональных журналах, 9 публикаций – в материалах отечественных и зарубежных

конференций, 1 работа опубликована без соавторов. В работах, выполненных в соавторстве, автору принадлежит теоретическое обоснование, анализ отечественных и зарубежных литературных источников по теме диссертации, непосредственное выполнение всех экспериментальных исследований, обработка полученных данных, их статистическая обработка и интерпретация, формулировка выводов (авторский вклад составляет 85%).

Структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 207 страницах компьютерного набора текста и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 5 глав результатов собственных исследований, обсуждение результатов исследований, заключение, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, а также список литературы. Диссертация содержит 20 таблиц, 60 рисунков. В списке литературы использованы 344 источника, из которых 141 – иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Опыты в рамках диссертационного исследования выполнены на 240 белых беспородных половозрелых крысах-самцах массой 160-220 г в возрасте 2-3 месяцев.

По результатам предварительно проведенного виртуального биоскрининга из 170 соединений были отобраны семь производных α -цианотиоацетамида, синтезированные на базе НИЛ «ХимЭкс» ГОУ ВПО ЛНР «Луганский государственный университет им. Владимира Даля». Выражаем благодарность заведующему лабораторией д.х.н, профессору С.Г. Кривоколыско за предоставление образцов соединений и консультативную профессиональную помощь.

Дизайн исследования включал в себя оценку влияния новых органических соединений на структурно-функциональную организацию желудка на органном, тканевом и клеточном уровнях с анализом изменений гематологических показателей. Также проводили изучение болеутоляющей активности в формалиновом тесте в соответствии с рекомендациями проф. Хабриева Р.У. и проф. Миронова А.Н..

После внешнего осмотра и отбраковки крыс делили на семь групп: контрольная, две экспериментальные – группы сравнения (индометацин и диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг, которые вводили внутривенно один раз в сутки на протяжении 7 дней), и четыре экспериментальных, животные которых получали изучаемые наиболее эффективные в плане анальгетической активности производные цианотиоацетамида с шифрами $\mu\alpha\gamma$ -014, $\mu\alpha\gamma$ -037, $\mu\alpha\gamma$ -040, $\mu\alpha\gamma$ -075 (Рисунок 1) в дозе 5 мг/кг однократно в сутки через желудочный зонд на протяжении 7 дней. После истечения

этого периода и планового забоя животных под эфирным наркозом из брюшной полости извлекали желудок путем анатомического препарирования, обследовали визуально, обращая внимание, прежде всего на цвет и состояние оболочек, на наличие или отсутствие вздутости желудка, определяли длину по малой и большой кривизне, расстояния между большой и малой кривизной на уровне впадения пищевода, а также определяли абсолютную и относительную массу органа.

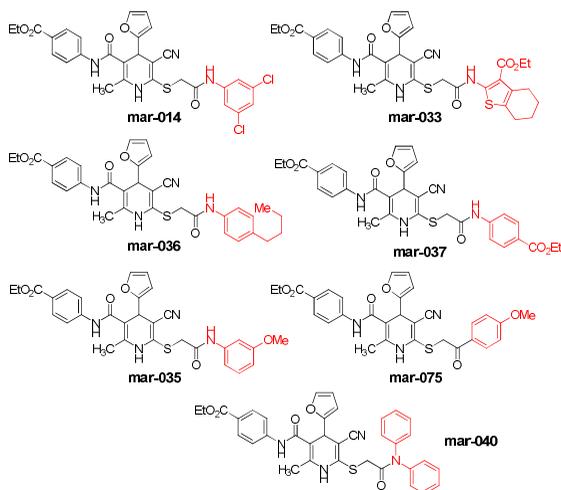


Рисунок 1 – Структурные формулы исследуемых 1,4-дигидропиридинов, содержащих анестезиновый фрагмент

После фиксации в 10% растворе формалина и стандартных манипуляций изготавливали парафиновые блоки из стенок желудка крыс и серийные срезы толщиной 5–7 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином. Далее проводили количественный морфометрический анализ каждого гистологического препарата по 6 полям зрения стандартной площади на аппаратно-программном комплексе, включающем микроскоп «Primo Star (Carl Zeiss, Германия)», персональный компьютер, видеорегистратор и программы анализа изображений AxioVision (Rel.4.8.2). Микрофотографии получали в нескольких режимах увеличения: при объективах PlanC N 10^x/0.25∞/-/FN22 и PlanC N 40^x/0.65∞/0.17/FN22 использовали приближение объектива фотоаппарата (zoom) 18,5.

При описании гистологических препаратов оценивались толщина слизистой оболочки, подслизистой основы и мышечной оболочки, вычислялся подслизисто-слизистый индекс, глубина желудочных

ямочек. Также был проведен количественный анализ железистых структур слизистой оболочки желудка по В.А. Самсонову (1973), которая включала в себя определение среднего арифметического количества эпителиальных клеток в желудочной ямке, определение эпителиальной формулы главной железы, подсчет среднего числа эпителиальных клеток в продольном срезе главной железы.

Результаты собственных исследований и их обсуждение. При визуальном осмотре желудка крыс, получавших НПВС, зафиксированы следующие изменения: поверхность желудка серая, неблестящая, потеряна эластичность, слизистая оболочка отечна, ее рельеф сглажен, на ней отчетливо видны деструктивные изменения в виде глубоких полосовидных и поверхностных точечных эрозий. Результаты органомерических исследований желудка показали достоверное уменьшение абсолютной и относительной массы желудка крыс, получавших НПВС.

Воздействие индометацина вызывает изменения макроскопической картины, органомерических показателей желудка половозрелых крыс. Выявлено снижение толщины слизистой оболочки желудка у животных на 37,04% ($P < 0,05$), толщина подслизистой основы возросла на 182,56% ($P < 0,05$). Подслизисто-слизистый индекс достоверно увеличился почти в 2,9 раза. Структурными особенностями стенки желудка крыс, возникающими вследствие приема индометацина, способствующих формированию гастропатий являются: снижение толщины слизистой оболочки желудка, утолщение подслизистой основы, изменение количества клеток и перераспределение соотношения специализированных клеток, составляющих железу. Многие париетальные клетки были деформированы, имели вакуолизированную цитоплазму и гиперхромные ядра. Животные, получавшие индометацин, характеризовались структурными изменениями в слизистой оболочке, а именно: площадь очагов кровоизлияний в поле зрения объектива составляла 2,17%, на долю эрозий приходилось – 0,78%, признаков отечных явлений – 1,23% (Рисунок 2).

При анализе эпителиальной формулы слизистой оболочки желудка крыс, получавших индометацин, обращает внимание значительное снижение числа эпителиоцитов на 37,50% ($P < 0,05$), количества добавочных и щеечных клеток в фундальной железе на 50,61% ($P < 0,05$) и 53,1% ($P < 0,05$) в сравнении с показателями в контрольной группе подопытных животных при введении индометацина.

Несколько более яркая в подтверждении гастротоксических свойств НПВС картина установлена при исследовании стенки желудка крыс, подвергшихся воздействию диклофенака натрия. При исследовании морфометрических показателей в этой экспериментальной группе выявлено, что на слизистой оболочке желудка крыс, получавших

диклофенак, эрозии занимают 2,25% площади слизистой оболочки в поле зрения объектива микроскопа, очаги кровоизлияний – 5,64%. Признаки отечных явлений присутствует на 2,16% площади в поле зрения объектива в желудках крыс этой групп.

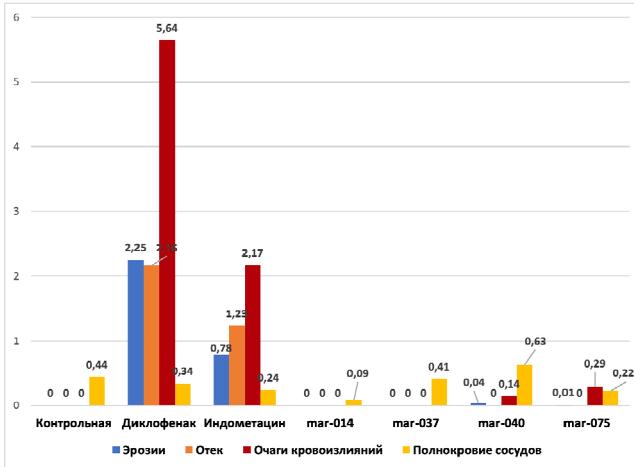


Рисунок 2 - Стереометрические показатели морфологических изменений glandулярной части фундального отдела желудка крыс после приема НПВС и новых гетероциклических соединений производных 1,4-дигидротиопиридина ($M \pm m$, $n=8-10$) (%)

Анализируя динамику органометрических и морфологических изменений показателей стенки желудка крыс после 7-дневного введения диклофенака, выявлено резкое снижение количества главных и париетальных glandулоцитов, присутствие незрелых париетальных клеток (ПК).

Анализ полученных данных органометрического и морфометрического исследования желудка животных экспериментальных групп, получавших внутрижелудочно наиболее эффективные в отношении болеутоляющих свойств производные 1,4-дигидротиопиридинонов, показал, что существенных различий гистологической структуры стенки желудка в сравнении с животными контрольной группы нами не было зафиксировано. Визуально слизистая оболочка желудка крыс экспериментальных групп, получавших изучаемые нами производные 1,4-дигидротиопиридина была светло-розовой, сохраняла складчатость. Стенка желудка была упругой, не бесформенной, как это наблюдалось у крыс экспериментальных групп, получавших через желудочный зонд изучаемые НПВС в течение недели.

При анализе органометрических показателей желудка крыс,

которым в продолжении 7 суток ежедневного внутриастрально вводили по одному образцу производных 1,4-дигидротиапиридина, абсолютная и относительная масса, а также линейные размеры этого органа пищеварительной системы были в пределах нормальных значений. Не зафиксированы достоверные отличия в ряде показателей: толщине слизистой оболочки, подслизистой основе, мышечного слоя желудка, по отношению к нормальным значениям у контрольной группы подопытных крыс.

Введение новых серосодержащих производных 1,4-дигидротиапиридина на протяжении недели через внутриастральный зонд в дозе 5 мг/кг не отразилось на морфофункциональной организации неблагоприятным образом, поскольку толщина слизистой оболочки желудка крыс этих экспериментальных групп соответствует таковой в группе контрольных животных. Утолщение подслизистой основы и уменьшение толщины мышечной оболочки у животных этих экспериментальных групп не были зарегистрированы. Достоверно значимого изменения количества клеток и перераспределения соотношения специализированных клеток, составляющих железу в слизистой оболочке желудка крыс этих экспериментальных групп в сравнении с контрольной группой не установлено. Редкие единичные эрозий и очаги кровоизлияний выявлены при морфометрическом исследовании у крыс, получавших соединения мар-040 и мар-075.

Обращает внимание сохранность количества эпителиоцитов в сравнение с экспериментальными группами, получавшими индометацин и диклофенак натрия. Так, в желудочной железе фундального отдела желудка крыс, получавших исследуемые производные 1,4-дигидропиридинов на протяжении недели, число эпителиоцитов было в пределах от $68,06 \pm 7,09$ (мар-014) до $73,07 \pm 7,05$ (мар-040) при $71,73 \pm 6,54$ у крыс контрольной группы.

Количество главных клеток в желудочной железе фундального отдела желудка крыс после недельного курса введения изучаемых производных 1,4-дигидропиридина было в пределах от $25,94 \pm 0,20$ (мар-014) до $28,08 \pm 0,31$ (мар-075) при показателе в контрольной группе $27,06 \pm 0,30$. Число париетальных клеток в слизистой оболочке желудка крыс не имеет достоверных отличий от контрольных значений и находится в пределах $18,18 \pm 0,18$ (мар-014) до $20,24 \pm 0,19$ (мар-040) при показателе в контрольной группе $19,42 \pm 0,17$. При этом индекс соотношения главных и париетальных клеток (СПК) не имеет тенденции к уменьшению и приближается к контрольному значению. Результаты проведенных исследований по влиянию изучаемых лекарственных средств и новых биологически активных соединений дериватов цианотиоацетамида подтверждают данные

о высокой гематотоксичности индометацина и метамизола натрия. Проведенные исследования четырех новых производных 1,4-дигидротиапиридинов, содержащих 2-фурильный заместитель в 4 положении, обладающих высокой анальгетической активностью, определили соединения mar-037, mar-075, mar-040 и mar-014, как не обладающие гематотоксичностью.

Фармакологические исследования на модели формалинового теста *in vivo* 7 новых 1,4-дигидротиапиридинов, производных цианотиоацетамида, которые содержат 2-фурильный заместитель в 4 положении, показали наличие максимально выраженной анальгетической активности в дозе 5 мг/кг у 4 соединений с лабораторными шифрами mar-037; mar-075, mar-040 и mar-014.

В связи с вышеизложенным, подтверждается целесообразность дальнейших доклинических и клинических исследований 4 низкотоксичных образцов, производных 1,4-дигидротиапиридина, с целью создания новых перспективных, высокоэффективных и безопасных лекарственных средств с обезболивающей активностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе представлено новое решение актуальной научной задачи – выявлены морфологические особенности строения стенки желудка крыс в условиях применения отдельных нестероидных противовоспалительных средств и новых производных 1,4-дигидротиапиридинов с высокой анальгетической активностью. Экспериментально приведено обоснование эффективности и относительной безопасности применения новых производных 1,4-дигидротиапиридинов с высокой анальгетической активностью. Получены конкретные количественные показатели реактивности основных клеточных и тканевых компонентов стенки желудка. Изучены особенности структурных изменений эпителиоцитов желудка, возникающих на фоне применения НПВС и новых производных 1,4-дигидротиапиридинов с анальгетической активностью. Основу заключения составляют следующие выводы:

1. Морфологическая характеристика желудка крыс контрольной группы, содержащихся в обычных средовых условиях, на органном, тканевом и клеточном уровнях соответствует нормальной ее структурной организации и характеризуется стабильным структурно-функциональным состоянием желез фундального отдела.

2. Гастротоксический эффект применяемых классических НПВС заключается в их способности инициировать гибель эпителиоцитов, вызывая атрофию слизистой оболочки желудка. Выявлены

существенные изменения на органном, тканевом и клеточном уровнях в желудках крыс, получавших индометацин, которые проявляются изменением органомерических показателей, макроскопической картины, структурными изменениями секреторных эпителиоцитов фундальных желез слизистой оболочки желудка. В фундальных железах желудка животных при введении индометацина наблюдается значительное снижение общей численности эпителиоцитов на 37,50% ($P<0,05$), добавочных и шеечных клеток на 50,61% ($P<0,05$) и 53,1% ($P<0,05$) в сравнении с показателями в контрольной группе. О нарушении клеточной дифференцировки свидетельствует снижение количества главных и париетальных клеток на 18,26% ($P<0,005$) и 46,24% ($P<0,05$) соответственно, индекс соотношения последних увеличивается в 1,53 раза в сравнении с контролем на фоне присутствия незрелых париетальных клеток.

3. Диклофенак натрия, применяемый 7 суток, вызывает изменения структуры желудка крыс на органном, тканевом и клеточном уровнях организации. Ведущими особенностями слизистой оболочки желудка при введении диклофенака натрия являются ускорение процессов десквамации клеток поверхностного эпителия, снижение общей численности эпителиоцитов на 33,18% ($P<0,05$) в сравнении с контрольной группой, перераспределение соотношения клеток, составляющих железы, увеличение инфильтрации собственной пластинки. Возросший индекс соотношения главных и париетальных клеток в 1,98 раза, уменьшение числа как добавочных на 38,63% ($P<0,05$), так и шеечных клеток на 40,69% ($P<0,05$) в сравнении с показателями в контрольной группе, свидетельствуют о сниженных темпах обновления слизеобразующих клеток. Следствием этих изменений являются структурно-метаболические отклонения, снижающие резистентность слизистой оболочки желудка к повреждающему действию диклофенака натрия.

4. Новые производные 1,4-дигидротиопиридина с лабораторными шифрами mar-014, mar-037, mar-040 и mar-075, вводимые ежедневно внутриастрально в течение 7 дней, не вызывают свойственных классическим НПВС нарушений структурной организации желудка на органном, тканевом и клеточном уровнях. Констатируется полное отсутствие эрозивных дефектов и очагов кровоизлияний в слизистую оболочку желудка. Установлена сохранность количества эпителиоцитов в железе желудка в пределах от $68,06 \pm 7,09$ (mar-014) до $73,07 \pm 7,05$ (mar-040) при $71,73 \pm 6,54$ у крыс контрольной группы. Индекс соотношения главных и париетальных клеток равен 1,4 и приближается к контрольному значению 1,39. Отмечается гистоархитектоника, присущая

слизистой оболочке и подслизистой основе желудка крыс контрольной группы. Анализ эпителиальной формулы показал, что количество добавочных клеток в фундальной железе находилось в пределах от $15,46 \pm 1,82$ у крыс, получавших соединение *mag-075*, до $17,06 \pm 1,19$ у крыс после недельного введения образца с шифром *mag-040* при значении в контроле $17,19 \pm 1,49$. Исследование количества шеечных клеток в фундальной железе слизистой оболочки желудка крыс, получавших оригинальные дериваты дигидротиопиридина, показало, что оно находится в пределах от $7,65 \pm 0,70$ (*mag-014*) до $8,82 \pm 1,01$ (*mag-014*) при значениях у крыс контрольной группы $8,06 \pm 0,90$, что указывает на интенсивное клеточное обновление, направленное на поддержание слизеобразующей функции желудка. Гастропротективный эффект новых производных цианотиоацетамида состоит в нивелировании морфофункциональных изменений со стороны слизистого барьера.

5. Применение индометацина и диклофенака натрия приводит к лейкопении $0,83 \times 10^9/\text{л}$ и $2,58 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. В крови крыс после семидневного введения исследуемых производных 1,4-дигидротиопиридинов не выявлено уменьшения количества лейкоцитов по результатам клинического анализа крови.

6. Среди исследуемых производных 1,4-дигидротиопиридина, наиболее выраженной аналгетической активностью обладают соединения с шифрами *mag-040* и *mag-037*, как в течение I-й фазы, так и на протяжении II-й фазы классического формалинового теста. Это обусловлено тем, что по результатам виртуального биоскрининга, они наряду с ингибированием активности циклооксигеназы-2, арахидонат-5-липоксигеназы, фосфолипазы A2 потенциально могут блокировать вольтаж-зависимые натриевые ионные каналы, а также воздействовать на аденозиновые и простаноидные рецепторы. В спектре их фармакологической активности сочетаются свойства НПВС, глюкокортикостероидных средств и местных анестетиков, с учетом того, что молекула соединения *mag-037* включает два анестезиновых фрагмента.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты проведенных экспериментальных исследований позволили выявить среди новых гетероциклических соединений дериватов 1,4-дигидропиридинов, биологически активные соединения, которым присуща высокая аналгетическая активность. При этом они в отличие от НПВС не вызывают свойственное последним изменение морфологии желудка.

2. Полученные данные могут быть использованы в учебном процессе, для дальнейших научных исследований морфологического

направления по изучению органотоксичности оригинальных производных 1,4-дигидропиридинов с выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью.

3. Полученные нами данные позволяют рассматривать 2 из 7 новых дериватов α -цианотиоацетамида, с лабораторными шифрами mag-014 и mag-037, синтезированные на базе научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» Луганского государственного университета имени Владимира Даля, для дальнейших доклинических и клинических испытаний с целью создания высокоэффективных и безопасных лекарственных средств с анальгетической активностью.

Основные научные публикации по теме диссертационного исследования

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при МОН ЛНР для публикации основных результатов диссертационных исследований

1. Оценка соматической боли в формалиновом тесте при использовании новых производных 1,4-дигидропиридинов / Е.Ю. Бибик, Д.С. Кривоколыско, А.В. Мязина [и др.] // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2021. – Т. 19. – № 1. – С. 8–16.

2. Исследование гематотоксичности новых производных 1,4-дигидропиридинов с высокой анальгетической активностью / А.В. Мязина, Д.С. Кривоколыско, Е.Ю. Бибик [и др.] // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2021. – Т.19. – № 2. – С. 25–30.

3. Анальгетическая активность новых производных 1,4-дигидропиридинов в тесте горячей пластины/ Е.Ю. Бибик, А.В. Мязина, Д.С. Кривоколыско [и др.] // Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. – 2021. – Т.19. – № 3.– С. 3–11.

4. Особенности морфологических преобразований слизистой оболочки желудка на фоне приема НПВС и новых потенциальных анальгетических средств производных 1,4-дигидропиридинов / А.В. Мязина, Е.Ю. Бибик, С. Н. Федченко [и др.] // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2021. – Т.19. – № 4. – С. 39–46.

5. Synthesis, Structure, and Analgesic Activity of 4-(5-Cyano-{4-(fur-2-yl)-1,4-dihydropyridin-3-yl}carboxamido)-benzoic Acids Ethyl Esters / D.S. Krivokolysko, V.V. Dotsenko, E.Yu. Bibik, AV. Myazina, S.G. Krivokolysko, V.K. Vasilin, A.A. Pankov, N.A. Aksenov, I.V. Aksenova// Russian Journal of General Chemistry. – 2021. – Vol. 91. – №12. – P. 2588–2605.

6. Изменение структурно-функциональной организации слизистой оболочки желудка под влиянием нестероидных противовоспалительных средств (обзор литературы) / Е.Ю. Бибик, А.В. Мязина, С.Н. Федченко

[и др.] // Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. – 2022. – Т. 20. – №1. – С. 101–110.

7. Мязина, А.В. Структурные изменения желудка после приема НПВС и новых производных 1,4-дигидротиопиридинов / А.В. Мязина // Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. – 2022. – Т. 20. – №2. – С. 10–18.

8. Синтез, строение и анальгетическая активность этиловых эфиров 4-({4-(2-фурил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-ил} карбоксамидо) бензойной кислоты / Д. С. Кривоколыско, В. В. Доценко, Е. Ю. Бирик, А. В. Мязина, С.Г. Кривоколыско, В.К. Василин, А.А. Панков, Н.А. Аксенов, Аксенова И.В. // Журнал общей химии. – 2022. – № 1 (92). – С. 72–91.

Статьи в журналах, сборниках научных трудов и материалов конференций

9. Оценка соматической боли в формалиновом тесте при использовании новых серосодержащих производных ди- и тетрагидропиридинов / Е.Ю. Бирик, А.В. Мязина, Д.С. Кривоколыско [и др.] // Заметки Ученого. – 2021. – № 13. – С. 94–102.

10. Исследование новых производных 1,4-дигидропиридинов как потенциальных средств с противовоспалительной активностью: рандомизированное контролируемое исследование / Е.Ю. Бирик, Д.С. Кривоколыско, Г.А. Батищева, А.А. Самокиш, Ю.С. Венидиктова, А.В. Мязина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2022. – № 1 (29). – С. 77–95.

Доклады на научных конференциях

11. Оценка влияния НПВС (диклофенака натрия и индометацина) в сравнение с новыми производными 1,4-дигидротиопиридина на слизистую оболочку желудка крыс / Е. Ю. Бирик, А. В. Мязина, Д. С. Кривоколыско [и др.] // Материалы VII-й Республиканской научно-практической интернет-конференции преподавателей, молодых ученых, аспирантов и студентов «Современные проблемы гуманитарных, естественных и технических наук». Донецк. – 2021. – № 7. – С. 16–18.

12. Оценка влияния НПВС (диклофенака натрия и индометацина) в сравнение с новыми производными 1,4-дигидротиопиридина на слизистую оболочку желудка крыс / Е. Ю. Бирик, Д. С. Кривоколыско, А. В. Мязина [и др.] // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 86-летию Курского государственного медицинского университета, 80-летию со дня рождения профессора Н. Г. Филиппенко, 80-летию со дня рождения профессора В.В. Пичугина «Клиническая и экспериментальная фармакология: достижения в науке, практике, образовании». Курск. – 2021. – С. 16–19.

13. Исследование новых производных 1,4-дигидропиридинов как потенциальных средств с противовоспалительной активностью / Е. Ю. Бибик, Д. С. Кривоколыско, А. В. Мязина [и др.] // Актуальные вопросы медицинской науки: Сборник тезисов научных работ студентов и молодых ученых. 75-я Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием», посвященная 120-летию санитарно-эпидемиологической службы города Ярославля. – Ярославль. – 2021. – С. 228–230.

14. Мязина, А.В. Изучение возможной ulcerогенности новых потенциальных анальгетических средств производных 1,4-дигидропиридинов / А. В. Мязина, Д. С. Кривоколыско // Сборник материалов II Международной научно-теоретической медицинской конференции «Первый шаг в науку». Донецк. – 2021. – С. 142–143.

15. Определение потенциальной противовоспалительной активности новых производных 1,4-дигидропиридинов / Е.Ю. Бибик, Д.С. Кривоколыско, А.В. Мязина [и др.] // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сборник научных трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. СПб. – 2021. – С. 29–35.

16. Анальгетическая активность производных 1,4-дигидропиридинов в тесте тепловой иммерсии хвоста / Е.Ю. Бибик, Д.С. Кривоколыско, А.В. Мязина [и др.] // Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: сборник научных трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. СПб. – 2021. – С. 36–42.

17. Analgesic activity of new 1,4-dihydropyridine-2-thiols containing a benzocaine fragment / V. Subbota, E. Bibik, V. Dotsenko, A. Pankov, K. Frolov, S. Krivokolysko, D. Krivokolysko, A. Myazina, D. Gorditsia, K. Marchenko // 02.11.2021 by MDPI in 7th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry [Электронный ресурс]. – 2021. Режим доступа: <https://10.3390/ECMC2021-11404>.

18. New 4-(2-furyl)-1,4-dihydropyridine-2-thiols as potential agents with anti-inflammatory activity / A.V. Myazina, E.Yu. Bibik, D.S. Krivokolysko [et al] // 02.11.2021 by MDPI in 7th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry. [Электронный ресурс]. – 2021. Режим доступа: <https://10.3390/ECMC2021-11370>.

19. Исследование ulcerогенных свойств новых производных 1,4-дигидропиридина / А. В. Мязина, Е. Ю. Бибик, С. Н. Федченко [и др.] // Материалы II Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики». Кемерово. – 2022. – С.431-435.

АННОТАЦИЯ

Мязина А.В. Морфологические изменения желудка на фоне применения нестероидных противовоспалительных средств и новых производных 1,4-дигидропиридинов с анальгетической активностью. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.01 – Анатомия человека (медицинские науки). – ГУ ЛНР «ЛГМУ ИМ. СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ». – Луганск, 2022.

Диссертация посвящена изучению структурных преобразований и функциональных изменений желудка на фоне применения нестероидных противовоспалительных средств и новых производных 1,4-дигидропиридинов с анальгетической активностью. Установлено, что желудок крыс, получавших индометацин и диклофенак натрия на протяжении 7 суток, характеризуется признаками изменения его структурной организации. Внутрижелудочное введение на протяжении 7 суток новых частично гидрированных пиридинов с шифрами mar-014, mar-037, mar-040 и mar-075 в дозе 5 мг/кг однократно в сутки, существенных различий структуры желудка на органном, тканевом и клеточном уровне в сравнении с животными контрольной группы не вызвало.

Ключевые слова: желудок, морфология, индометацин, диклофенак натрия, производные 1,4-дигидропиридинов.

SUMMARY

Myazina A.V. Morphological changes in the stomach against the background of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and new derivatives of 1,4-dihydrothiopyridines with analgesic activity. - Manuscript.

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences in the specialty 14.03.01 - Human Anatomy (Medical Sciences). - SAINT LUKA LSMU. - Lugansk, 2022.

The dissertation is devoted to the study of structural transformations and functional changes of the stomach against the background of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and new derivatives of 1,4-dihydrothiopyridines with analgesic activity. It has been established that the stomach of rats treated with indomethacin and diclofenac sodium for 7 days is characterized by signs of a change in its structural organization. Intra-gastric administration for 7 days of new partially hydrogenated pyridines with codes mar-014, mar-037, mar-040 and mar-075 at a dose of 5 mg/kg once a day, significant differences in the structure of the stomach at the organ, tissue and cellular level in comparison with animals of the control group did not cause.

Key words: stomach, morphology, indomethacin, sodium diclofenac, 1,4-dihydrothiopyridine derivative.

Подписано в печать 08.09.2022.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Гарнитура Times.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 1.0.
Тираж 100 экз. Заказ № 216.
Цена договорная.

Отпечатано в
типографии издательства «Шико»
на цифровом комплексе Rank Xerox DocuTech 135.
91490, г. Луганск, пос. Тепличное, ул. Совхозная, д. 4а, кв. 6,
тел. 050-874-16-76.

