

УДК: 615.212.4:615.276:547.576:616.342:612.08

## ХАРАКТЕРИСТИКА МЕХАНИЗМОВ АНТИУЛЬЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ АГОНИСТОВ ВАНИЛОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ (TRPV1) НА МОДЕЛИ ГАСТРОПАТИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ

**Ф.В. Гладких**

Государственное учреждение «Институт медицинской радиологии имени С.П. Григорьева  
Национальной академии медицинских наук Украины»  
61024, Украина, г. Харьков, ул. Пушкинская, 82  
E-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Тенденция роста числа пациентов с коморбидными заболеваниями сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем обуславливает широкое применение в клинической практике нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе ацетилсалициловой кислотой (АСК) – одного из наиболее эффективных дезагрегантов. Однако применение лекарственных средств данной фармакологической группы существенно ограничено риском развития нежелательных реакций, особое место среди которых занимает язвенно-эрозивное действие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). **Цель исследования.** Охарактеризовать механизмы антиязвенного действия агониста TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) ванилина на модели субхронической АСК-индуцированной гастропатии у крыс. **Материалы и методы.** Исследование проведено на 35 половозрелых нелинейных крысах-самцах, которых содержали в условиях вивария ГУ «ИМП им. С.П. Григорьева НАМН Украины». Гастропатию, индуцированную АСК, моделировали по стандартной методике, путем внутривидеостомального (в/ж) введения посредством орогастрального зонда суспензии АСК 150 мг/кг/день в течение 5 дней. Омепразол (50 мг/кг, в/ж) и ванилин (100 мг/кг, в/ж) вводили в виде суспензий за 60 мин до АСК. Дозы препаратов были заимствованы из литературных источников. В гомогенатах слизистой оболочки желудка (СОЖ) определяли концентрацию малонового диальдегида и активность каталазы. По соотношению активности каталазы (мкат/кг) и концентрации малонового диальдегида (МДА, мкмоль/кг) рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс (АПИ). Содержание метаболитов NO в тканях желудка определяли по методике Miranda К.М. и соавт. **Результаты и обсуждение.** Превентивно-профилактическое применение ванилина (100 мг/кг) приводит к снижению интенсивности процессов перекисного окисления липидов в СОЖ, обусловленных действием АСК (150 мг/кг). На это указывало статистически достоверное ( $p \leq 0,05$ ) уменьшение содержания МДА на 26,4% и повышение активности каталазы на 29,0% относительно показателей животных с АСК-индуцированной гастропатией без коррекции. Также применение ванилина привело к статистически достоверному ( $p \leq 0,05$ ) повышению содержания метаболитов NO на 68,0% ( $841,4 \pm 35,95$  мкмоль/г) относительно показателей животных контрольной группы. При комбинированном применении ванилина и омепразола была установлена статистически достоверная ( $p \leq 0,05$ ) абсолютная нормализация уровня метаболитов NO ( $927,4 \pm 34,78$  мкмоль/г) в СОЖ, который соответствовал показателям интактных животных. **Заключение.** Проведенное исследование показало, что активация ванилоидных (капсаициновых) рецепторов вследствие применения TRPV1-агонистов, в частности ванилина, способна снижать язвенно-эрозивное действие НПВП, в том числе АСК, что позволяет рассматривать агонисты TRPV1 как новый класс гастропротективных препаратов.

**Ключевые слова:** ванилоидные рецепторы, гастротоксичность, ванилин, ацетилсалициловая кислота, язвенность, оксид азота

### Для цитирования:

Гладких Ф.В.  
ХАРАКТЕРИСТИКА МЕХАНИЗМОВ  
АНТИУЛЬЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ  
АГОНИСТОВ ВАНИЛОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ  
(TRPV1) НА МОДЕЛИ ГАСТРОПАТИИ,  
ИНДУЦИРОВАННОЙ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ  
КИСЛОТОЙ.  
Фармация и фармакология. 2017;5(3):283-301.  
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-3-283-301

### For citation:

Hladkykh F.V.  
CHARACTERISTIC OF MECHANISMS  
OF ANTIULCEROGENIC ACTION OF AGENTS  
OF VANILLOID RECEPTORS (TRPV1)  
ON THE MODEL OF GASTROPATHY INDUCED  
BY ACETYLSALICYLIC ACID.  
Pharmacy & Pharmacology. 2017;5(3):283-301. (In Russ.)  
DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-3-283-301

## CHARACTERISTIC OF MECHANISMS OF ANTIULCEROGENIC ACTION OF AGENTS OF VANILLOID RECEPTORS (TRPV1) ON THE MODEL OF GASTROPATHY INDUCED BY ACETYLSALICYLIC ACID

*F.V. Hladkykh*

State institution «Grigoriev Institute for medical Radiology  
The National Academy of Medical Sciences of Ukraine»  
82, Pushkinska str., Kharkiv, 61024, Ukraine  
E-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

One of the main problems of the use of acetylsalicylic acid (ASA) is its withdrawal or initial “non-prescription” resulted from the prior developed or potential side effects in the gastrointestinal tract. In this case, the reasons for the abolition of ASA are not only serious complications in the form of gastrointestinal bleeding or perforations, but also dyspeptic phenomena that are accompanied by the ongoing development of aspirin-induced gastroenteropathy. **The aim of the study.** To characterize the mechanisms of antiulcerogenic action of agonist TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) vanillin (100 mg/kg) on the model of subchronic ASA-induced gastropathy in rats. **Materials and methods.** The study was performed on 35 mature male rats. Gastropathy induced by ASA was simulated by a five-day intragastric (i.g.) introduction via the orogastric probe of an ASA suspension of 150 mg/kg/day during 5 days. Omeprazole (50 mg/kg, i.g.) and vanillin (100 mg/kg, i.g.) were administered in the form of suspensions 60 minutes prior to the use of ASA. The concentration of malonic dialdehyde, and the activity of catalase were determined in the homogenates of gastric mucosa. The prooxidant/antioxidant ratio (ProAntidex) was calculated based on the ratio of catalase activity (mcats/kg) and the concentration of malondialdehyde (MDA) concentration (umol/kg). The content of NO metabolites in the stomach tissues was determined by the method of Miranda K.M. et al. **Results and discussion.** Preventive prophylactic use of vanillin (100 mg/kg) leads to the decrease in the intensity of processes of lipid peroxidation in the gastric mucosa caused by the action of ASA (150 mg/kg). This was indicated by a statistically significant ( $p \leq 0.05$ ) decrease of 26.4% in MDA content and an increase in catalase activity by 29.0% relatively to those animals with ASA-induced gastropathy without correction. Also, the use of vanillin resulted in a statistically significant ( $p \leq 0.05$ ) increase in the content of NO metabolites by 68.0% ( $841.4 \pm 35.95$  umol / g) relatively to the animals of the control group. With the combined use of vanillin and omeprazole, a statistically significant ( $p \leq 0.05$ ) absolute normalization of the NO metabolite level ( $927.4 \pm 34.78$  mmol/g) in the gastric mucosa was established, which corresponded to the indices of intact animals. **Conclusion.** The study showed that the activation of vanilloid (capsaicinoid) receptors due to the use of TRPV1 agonist, in particular vanillin, can reduce deistvie ulcerogenic NSAID, including ASA, that allows to consider the TRPV1 agonists as a new class gastroprotective drugs.

**Keywords:** vanillin, acetylsalicylic acid, ulcerogenicity, nitric oxide

**Введение.** На протяжении последних 100 лет ацетилсалициловая кислота (АСК) остается одним из наиболее эффективных антитромбоцитарных препаратов первичной и вторичной профилактики атеротромбоза у пациентов с различной патологией, включая острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ, хроническую стабильную стенокардию, ишемический инсульт, периферический атеросклероз и др., и снижает суммарную частоту инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и сердечно-сосудистой смерти в среднем на 23,0% [1-3].

Одной из основных проблем терапии АСК (рис. 1(а)) является её отмена или исходное «неназначение» в связи с развившимися или потенциальными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При этом причинами отмены АСК служат не только серьезные осложнения в виде желудочно-кишечных кровотечений или перфораций, но и просто диспепсические явления на фоне развития аспириин-индуцированных гастроэнтеропатий. Неблагоприятные последствия отмены АСК хорошо известны: в случае прерывания приема препарата хотя бы на 10 дней у пациентов, получающих

его с целью вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения, риск этого осложнения увеличивается в 3 раза, а у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) риск ИМ возрастает в 2 раза. Более того, даже отмена АСК на 8 недель после язвенного кровотечения у пациентов, получающих антиагрегантную терапию ИБС и цереброваскулярных заболеваний, ассоциируется со значительным увеличением общей смертности [1, 4].

На сегодняшний день самым доступным способом, позволяющим снизить риск желудочно-кишечных осложнений, остается прием АСК в минимально эффективной дозе, не превышающей 75–81 мг/сут., однако такой подход не гарантирует абсолютной ЖКТ-безопасности терапии. Это обуславливает необходимость профилактического назначения гастропротекторных препаратов [1, 5].

В настоящее время основными препаратами в лечении и профилактике гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в частности АСК, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Препараты этой группы по эффективности превосходят блокаторы  $H_2$ -гистамино-

вых рецепторов и синтетические простагландины (Pg) [5, 6]. Однако, продолжительный приём ИПП может приводить к развитию мальабсорбции определенных веществ с последующим их дефицитом (витамины:  $V_{12}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ), уменьшать эффективность клопидогрела, вызывать прогрессирование постменопаузального остеопороза, гипергастринемии, избыточный бактериальный рост, что повышает риск развития кишечных инфекций, пневмонии. Дисбактериоз, в свою очередь, способствует развитию воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка (СОЖ) и толстой кишке, признаками которого является нарушение баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, развитие нитрозооксидативного стресса и деградации коллагеновых и неколлагеновых белков слизи с последующим разрушением слизистого барьера и, как следствие, нарушение резистентности и снижение интенсивности регенераторных процессов [7-10].

На протяжении последних лет идет активный поиск эффективных подходов к ослаблению ulcerогенности НПВС. Было предложено использование комбинированных препаратов «НПВС + гастропротектор» – индотрил (индометацин + тиотриазолин), диклокор (диклофенак + кверцетин), артротек (диклофенак натрия + мизопростол), дуэксис (ибупрофен + фамотидин), вимово (напроксен + эзомепразол), аксорид (кетопрофен + омепразол), тиаспекард (тиотриазолин + АСК), аспифат (АСК + сукральфат), Алка-Зельтцер® (АСК + натрия бикарбонат) и др. [5, 11, 12].

Привлекает внимание, появившийся в недавнем времени на отечественном рынке, модифицированный НПВС амтолметина гуацил (таб. «Амтолметин®» 600 мг, UA/12159/01/01, Д-р Реддис Лабораторис ЛТД, Индия), особенностью которого является его взаимодействие с рецепторами, которые способны связываться с гомованил-замещенными лиган-

дами (ванилоидами) и селективно модулировать локальную «эффекторную функцию» первичных афферентов. Эти рецепторы получили название ванилоидные (капсаициновые) рецепторы (*vanilloid receptor*) и принадлежат к суперсемейству TRP (*transient receptor potential*) катионных каналов и образуют в совокупности одно из шести суперсемейств – TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid 1*). Взаимодействие амтолметила гуацила с TRPV1 СОЖ (до попадания в системный кровоток) сопровождается индукцией каскада биохимических превращений, которые активируют NO-синтазы, снижают стимулированную продукцию HCl, подавляют перекисное окисление липидов (ПОЛ) и др. [13].

По данным литературных источников [14, 15] TRPV1 локализуется на чувствительных нейронах системы блуждающего нерва (*n. vagus*) и тройничного нерва (*n. trigeminus*), в симпатических нервных сплетениях кишечника, мочевого пузыря, в некоторых структурах центральной нервной системы (*corpus striatum*, гиппокамп, ядра мозжечка), а также эпителиоцитах кишечника и мочевого пузыря и др. [16, 17]. Как известно, нервные сплетения желудка почти на 90-100% представлены синаптическими окончаниями преганглионарных волокон *n. vagus* [7, 14]. Концепция «эффекторной функции» афферентных окончаний и сведения о наличии у определенной части чувствительных терминалей *n. vagus* везикул, содержащих нейропептиды, такие как субстанция P (SP), кальцитонин-ген родственный пептид (CGRP) и др., позволяет рассматривать модуляцию активности афферентных окончаний как перспективный подход к гастропротективной терапии [7, 18].

К числу специфических активаторов (агонистов) TRPV1 принадлежат ванилин (рис. 1 (b)), капсаицин, гингерол, зингерол, аллицин, анандамид и др. [7, 19].

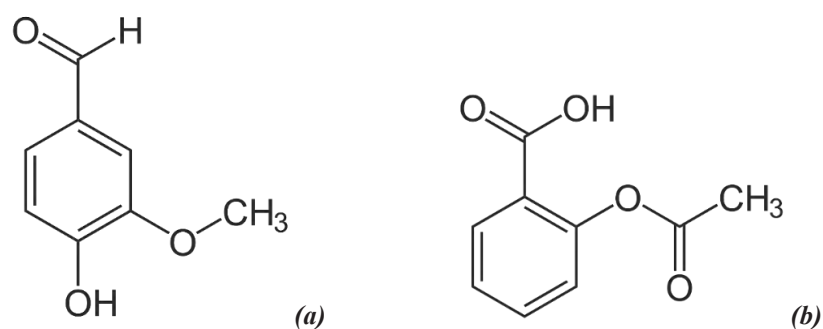


Рисунок 1 – Структурные химические формулы ацетилсалициловой кислоты (2-ацетилоксибензойная кислота (a)) и ванилина (4-гидрокси-3-метоксибензальдегид (b))

Osama A. Shakim Omar и соавт. (2013) экспериментально установили, что водный экстракт (300 мг/кг) красного перца (*Capsicum frutescens*), содержащий капсаицин, способен уменьшать площадь поврежденной СОЖ у крыс, вызванных применением АСК (200 мг/кг) на 71,1%, а также приводит к снижению объема желудочного сока на 50,7% и повышению pH на 21,8% относительно монотерапии АСК [20, 21].

Стоит отметить, что агонист TRPV1 капсаицин не только не ослабляет антиагрегантных свойств АСК, но и способен ингибировать АДФ-индуцированную (10 ммоль/л) агрегацию тромбоцитов, что указывает на целесообразность комбинированного применения АСК и капсаицина [21].

Результаты исследований М. Katary и А. Salahuddin показали, что профилактическое применение

ние ванилина (100 мг/кг) приводит к ослаблению степени изъязвления СОЖ, вызванного индометацином (25 мг/кг). Кроме того, ванилин уменьшал экспрессию и активность NFκB, а также вызывал снижение уровня провоспалительных цитокинов, миелопероксидазы и активности каспазы 3 в СОЖ [22].

Цель исследования. Охарактеризовать механизмы антиульцерогенного действия агониста TRPV1 ванилина (100 мг/кг) на модели субхронической АСК-индуцированной гастропатии у крыс.

Материалы и методы. Исследование проведено на 35 половозрелых нелинейных крысах-самцах массой 180-220 г, разделенных на 5 групп: I – интактные крысы (n=7); II (контроль) – крысы (n=7) с экспериментальной гастропатией, индуцированной АСК (150 мг/кг, в/ж) без коррекции; III – крысы (n=7) с АСК-индуцированной гастропатией (150 мг/кг, в/ж), которым превентивно вводили омепразол (50 мг/кг, в/ж); IV (n=7) – крысы с АСК-индуцированной гастропатией (150 мг/кг, в/ж), которым превентивно вводили ванилин (100 мг/кг, в/ж); V (n=7) – крысы с экспериментальной АСК-индуцированной гастропатией (150 мг/кг, в/ж), которым превентивно вводили ванилин (100 мг/кг, в/ж) в комбинации с омепразолом (50 мг/кг, в/ж).

Гастропатию, индуцированную АСК, моделировали путем пятидневного внутрижелудочного введения посредством орогастрального зонда суспензии АСК (таб. «Аспирин®» 500 мг, UA/4018/02/02, Байер Биттерфельд ГмбХ, Германия) 150 мг/кг/день [23]. За 24 часа до начала эксперимента животных содержали в метаболических клетках в условиях пищевой депривации со свободным доступом к воде. Интактным животным (без гастропатии) 2 р/д вводили воду *pro injectionibus* (0,2 мл/кг, в/ж), крысам контрольной группы (АСК-индуцированная гастропатия без лечения) за 60 мин до АСК вводили (в/ж) эквивалентное количество воды *pro injectionibus*.

Омепразол (таб. «Омепразол» 20 мг, UA/4310/01/01, ПАТ «Фармак», г. Киев, Украина) и ванилин (кристаллический порошок «Ванилин» 2,0 г (ГОСТ 16599-71, ТУ У 10,8-015533439-007:2015); ПАО «Укроптбакалия», г. Чернигов, Украина) вводили в виде суспензий за 60 мин до АСК. Дозы омепразола (50 мг/кг, в/ж) и ванилина (100 мг/кг, в/ж) были заимствованы из литературных источников [22, 24, 25].

Для приготовления суспензий АСК, омепразола и ванилина применяли эмульгатор полиоксиэтилен (20) сорбитан моноолеат (Tween-80) и воду *pro injectionibus* (амп. 5 мл, UA/10078/01/01, ОАО «Галичфарм», г. Львов, Украина ОАО «Киевмедпрепарат», г. Киев, Украина).

На 5 день эксперимента через 6 часов после последнего введения АСК животных выводили из эксперимента путем дислокации шейных позвонков под легким эфирным наркозом. После экстирпации желудок вскрывали по большой кривизне и оценивали состояние его слизистой оболочки, степень де-

структивного поражения (количество кровоизлияний и эрозий на одно животное) и индекс Паулса (ИП) – интегральный показатель масштабов деструкции в желудке, определяемый по формуле [24, 25]:

ИП = среднее кол-во язв на 1 животное × кол-во крыс с язвами (%) / 100.

$IP = \text{average number of ulcers per 1 animal} \times \text{number of rats with ulcers (\%)} / 100.$

В гомогенатах СОЖ определяли концентрацию малонового диальдегида и активность каталазы [26, 27]. По соотношению активности каталазы (мкат/кг) и концентрации МДА (мкмоль/кг) рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс (АПИ) [28, 30].

Содержание метаболитов NO в тканях желудка определяли по методике Miranda К.М. и соавт. [29]. Гомогенаты СОЖ депротеинизировали в абсолютном этаноле в течении 48 часов при 4°C, после чего центрифугировали при 12000 g в течении 15 мин при 4 °C. Для восстановления нитратов до нитритов к аликвоте супернатанта добавляли хлорид ванадия (III) (VCl<sub>3</sub>, 0,8% в 1M HCl) с последующим добавлением реактива Грисса (Peter Griess, 1858 г.), состоящего из дигидрохлорида N-(1-нафтил) этилендиамина (0,1%) и сульфаниламида (2,0% в 5% HCl). Инкубировали в течении 30 мин при 37 °C, после чего пробы охлаждали и измеряли оптическую плотность приготовленного раствора при 540 нм (ммоль/г ткани) [29, 30].

Животных содержали в условиях вивария ГУ «ИМП им. С.П. Григорьева НАМН Украины». В течение 14 дней крысы находились на карантине (в соответствии с санитарными нормами «Структура и содержание экспериментальных биологических клиник» (Приказ № 755 от 12.08.1997 г.)) на водно-пищевом рационе со свободным доступом к пище и воде (согласно Приложению от 04.12.1977 г. к Приказу №163 от 10.03.1996 г. «Про суточные нормы кормления лабораторных животных и продуцентов»). Все экспериментальные исследования над лабораторными животными проводили в соответствии с требованиями надлежущей лабораторной практики (GLP) и с соблюдением основных положений Конвенции Совета Европы об охране позвоночных животных, используемых в экспериментах и в других научных целях от 18 марта 1986 г., Директивы Европейского парламента и Совета ЕС 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей; приказ МЗ Украины от 14 декабря 2009 г. №944 «Об утверждении порядка проведения доклинического изучения лекарственных средств и экспертизы материалов доклинического изучения лекарственных средств» и Закона Украины от 21 февраля 2006 г. №3447-IV «О защите животных от жестокого обращения» [25].

Исследование взаимосвязи «молекулярная структура – биологическая активность» ванилина было проведено *in silico* с помощью PASS-анализа спектра биологической активности, который проводили в ре-

жиме *online* при непосредственном введении структурной формулы (см. рис. 1 (а)) в браузере, используя Marvin JS web-ресурса «PASS Online».

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием прикладной программы для работы с электронными таблицами «Microsoft Office Excel 2003; 2013» (*Microsoft Corporation, США*) с помощью расширения «Real Statistics» в среде Windows XP Professional (*Microsoft Corporation, США*). Оценку характера распределения величин в каждой группе выборочной совокупности проводили с использованием W-критерия Шапиро-Вилка (*Shapiro-Wilk test, n < 50*). Однородность дисперсий определяли по критерию Левена (*Levene's test*). Для оценки значимости выявленных различий исследуемых показателей при разных условиях эксперимента проводили статистический анализ с использованием параметрических и непараметрических критериев. Поскольку все исследуемые величины подчинялись закону нормального распределения (распределение Гаусса-Лапласа), достоверность различий между ними определяли попарно по t-критерию Стьюдента, который рассчитывали по формуле:

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}},$$

где M – среднее арифметическое значение.

Стандартную погрешность средней арифметической (standard error (SE), m) рассчитывали по формуле:

$$m = \frac{SD}{\sqrt{n}},$$

где SD (standard deviation (SD),  $\sigma$ ) – стандартное (среднеквадратическое) отклонение и сравнивали с критическими значениями.

Полученные значения сравнивали с критическими при уровне достоверности выше 95,0% ( $p \leq 0,05$ ), выше 99,0% ( $p \leq 0,01$ ), выше 99,5% ( $p \leq 0,005$ ) и выше 99,9% ( $p \leq 0,001$ ) и делали вывод о вероятности погрешности.

Для оценки связи между переменными при условии нормального распределения величин проводили однофакторный корреляционный анализ по Пирсону (*Pearson*). По значению абсолютной величины коэффициента Пирсона (r) характеризовали корреляционную связь по следующим критериям:  $r < 0$  – обратная связь;  $0 \leq |r| < 0,1$  – связь отсутству-

ет;  $0,1 \leq |r| < 0,3$  – слабая;  $0,3 \leq |r| < 0,7$  – умеренная;  $0,7 \leq |r| < 0,99$  – сильная;  $0,99 < |r| \leq 1$  – полная (функциональная) и указывали вероятность ошибки (p) выявленных связей. Характер направления связи определяли в зависимости от знака коэффициента корреляции: прямая связь при положительном знаке (+) и обратная в случае отрицательного знака (-).

Цифровые данные в случае нормального распределения величин приведены в виде «M ± m» (M ± SE), где M – среднее арифметическое значение, m (SE) – стандартная ошибка среднего арифметического или M (95% ДИ: 5% – 95%), где 95% ДИ – 95% доверительный интервал (*Confidence interval – CI*) [25, 31].

Результаты и обсуждение. Проведенное исследование показало, что пятидневное введение АСК крысам контрольной группы вызывало повреждение СОЖ в виде гиперемии, отёчности, сглаженности складок, точечных кровоизлияний и тканевых деструкций (эрозии и язвенные дефекты) у 100% животных (ИП = 12,1). Выявленные изменения указывали на формирование АСК-индуцированной гастропатии у крыс, что согласуется с данными литературы [23, 25].

Исследование гомогенатов СОЖ крыс с АСК-гастропатией без коррекции показало (табл. 1), что на 5 день эксперимента уровень МДА статистически достоверно ( $p \leq 0,001$ ) увеличился на  $132,9 \pm 22,8\%$ , а активность каталазы снизилась ( $p \leq 0,001$ ) на  $38,0 \pm 4,5\%$  относительно показателей интактных животных ( $9,7 \pm 0,35$  (95% ДИ: 9,1-10,4) мкмоль/кг и  $3,4 \pm 0,11$  (95% ДИ: 3,2-3,7) мкат/кг) и составляли соответственно  $22,3 \pm 1,76$  (95% ДИ: 18,9-25,8) мкмоль/кг и  $2,1 \pm 0,20$  (95% ДИ: 1,7-2,5) мкат/кг. Следует отметить, что между уровнем МДА и активностью каталазы имела место статистически достоверная ( $p = 0,0005$ ) сильная обратная ( $r = -0,96 \pm 0,12$ ) корреляционная связь (рис. 2).

Данные изменения привели к снижению АПИ на  $70,5 \pm 5,1\%$ , что указывало на развитие дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы в СОЖ, вызванного активацией ПОЛ.

Содержание метаболитов NO в СОЖ в условиях АСК-индуцированной гастропатии статистически достоверно ( $p \leq 0,001$ ) снизилось на  $40,5 \pm 6,3\%$  относительно показателей интактных крыс ( $902,4 \pm 34,95$  (95% ДИ: 833,9-970,9) ммоль/г) и составило  $535,7 \pm 40,65$  (95% ДИ: 446,7-605,3) ммоль/г ткани.

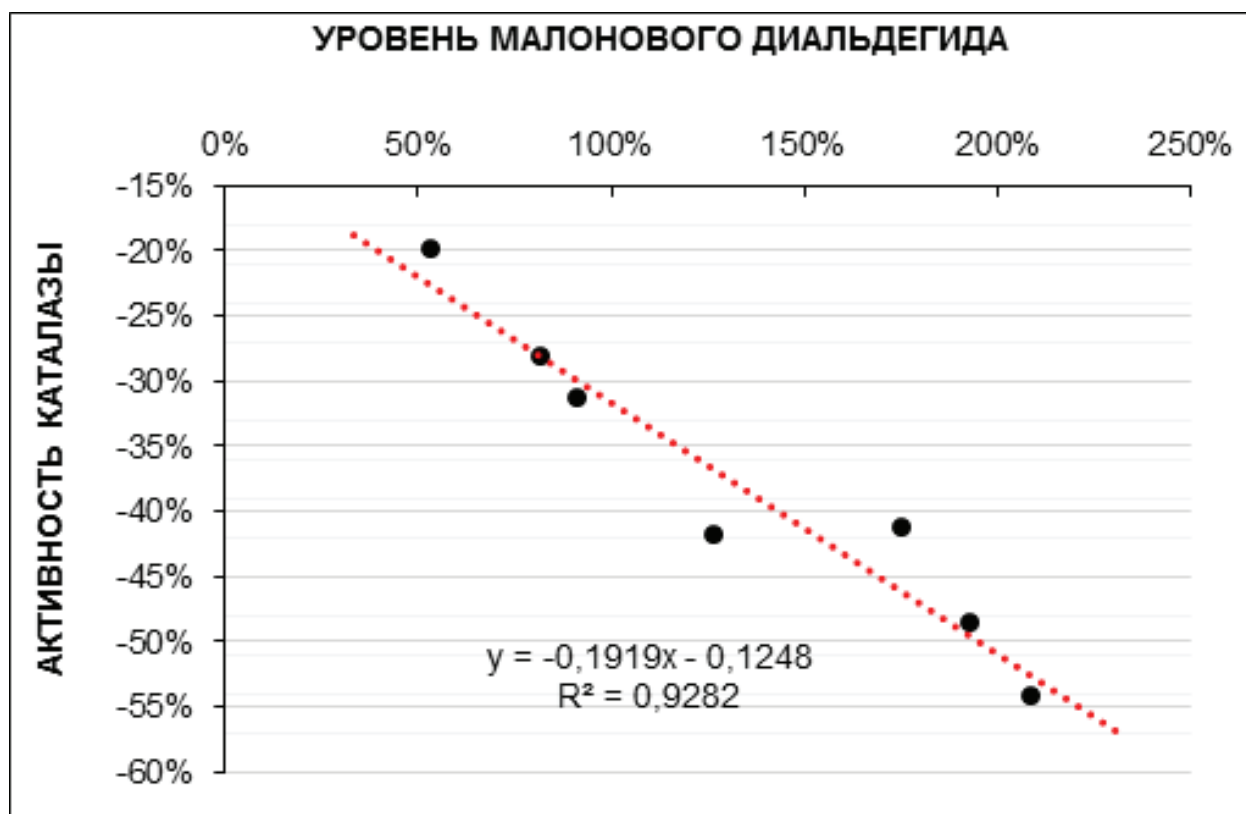


Рисунок 2 – Корреляционная связь между изменениями активности каталазы и уровнем малонового диальдегида в СОЖ крыс на фоне развития АСК-индуцированной гастропатии на 5 день эксперимента

Применение омепразола привело к значительному ослаблению ulcerогенного действия АСК (ИП = 1,4) и нивелированию оксидативного стресса с СОЖ (АПИ =  $22,0 \pm 2,93$ , что подтверждалось снижением уровня МДА на  $38,1 \pm 3,9\%$  ( $p \leq 0,01$ ) и повышением активности каталазы на  $34,9 \pm 1,5$  ( $p \leq 0,05$ ) относительно показателей животных с АСК-гастропатией без лечения. Это объясняется угнетением продукции HCl париетальными клетками желудка и, как следствие, снижением кислотности желудочного сока, который выступает ведущим повреждающим фактором в условиях снижения защитного барьера СОЖ под действием АСК. Кроме того, это согласуется с литературными данными наличия антиоксидантных свойств у омепразола [32].

Также было установлено, что содержание метаболитов NO в СОЖ на фоне применения омепразола возросло на  $35,9 \pm 8,5\%$  ( $p \leq 0,01$ ) относительно показателей животных контрольной группы ( $527,7 \pm 40,61$  (95% ДИ: 446,1-605,3) ммоль/г) и составило  $697,6 \pm 34,26$  (95% ДИ: 630,4-764,7) ммоль/г ткани.

Превентивное применение агониста TRPV1 ванилина (100 мг/кг) сопровождалось статистически достоверным ( $p \leq 0,05$ ) повышением АПИ СОЖ на  $87,9 \pm 19,7\%$  относительно аналогичного показателя у животных контрольной группы (АПИ = 9,4), что

указывало на нормализацию баланса про- и антиоксидантных процессов. По данным PASS-прогноза антиоксидантные свойства ванилина могут быть обусловлены его способностью ингибировать альдегидоксидазу ( $P_a = 0,96$ ;  $P_i = 0,002$ ), приводя тем самым к уменьшению образования активных форм кислорода и, как следствие, к снижению интенсивности ПОЛ. Кроме того, ванилин выступает прямым ингибитором ПОЛ ( $P_a = 0,7$ ;  $P_i = 0,005$ ).

Анализ результатов исследований [12-19], направленных на изучение влияния модуляторов активности TRPV1 на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта, показал, что агонисты ванилоидных рецепторов (в частности активные компоненты жгучих специй – ванилин, капсаицин, гингерол, зингерол, изотиоционаты и др.) обладают выразительным гастропротективным действием. Активация TRPV1 приводит к экзоцитозу из C-афферентов нейропептидов (CGRP, SP, NKA, соматостатина и др.). Соматостатин, влияя на G-протеин-сопряжённые рецепторы (GPCR), приводит к снижению продукции HCl в желудке [33, 34]. Высвобождение CGRP вызывает активацию P<sub>g</sub>-опосредованных механизмов защиты слизистой оболочки желудка – повышение продукции P<sub>g</sub>E<sub>2</sub>, который, взаимодействуя с рецепторами EP1, приводит к повышению продукции HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (рис. 3).

Таблица 1 – Влияние ванилина и омега-3 на антиоксидантно-прооксидантный гомеостаз и содержание оксида азота в слизистой оболочке желудка крыс с гастропатией, индуцированной ацетилсалициловой кислотой ( $M \pm m$  (95% ДИ);  $n=7$ )

Условия эксперимента	Малоновый диальдегид, мкмоль/кг	Каталаза, мкат/кг	Антиоксидантно-прооксидантный индекс	Содержание метаболитов NO, ммоль/г ткани
I Интактные крысы	9,7 ± 0,35 (9,1-10,4)	3,4 ± 0,12 (3,2-3,7)	35,0 ± 0,63 (33,8-36,3)	902,4 ± 34,95 (833,9-970,9)
II Контроль (АСК 150 мг/кг, в/ж)	22,3 ± 1,76 ● (18,9-25,8) $p_1 \leq 0,001$ (+132,9±22,8%)	2,1 ± 0,20 ● (1,7-2,5) $p_1 \leq 0,001$ (-38,0±4,5%)	10,2 ± 1,66 ● (7,0-13,5) $p_1 \leq 0,001$ (-70,5±5,1%)	525,7 ± 40,61 ● (446,1-605,3) $p_1 \leq 0,001$ (-40,5±6,3%)
III Омега-3 (50 мг/кг, в/ж) + АСК (150 мг/кг, в/ж)	13,5 ± 0,65 ●■ (12,2-14,8) $p_1 \leq 0,01$ (+40,7±11,0%) $p_2 \leq 0,01$ (-38,1±3,9%)	2,9 ± 0,27 ■ (2,3-3,4) $p_1 \geq 0,05$ (-16,2±6,5%) $p_2 \leq 0,05$ (+34,9±1,5%)	22,0 ± 2,93 ●■ (16,2-27,7) $p_1 \leq 0,001$ (-36,7±9,1%) $p_2 \leq 0,001$ (+123,5±5,8%)	697,6 ± 34,26 ●■ (630,4-764,7) $p_1 \leq 0,01$ (-21,6±5,9%) $p_2 \leq 0,01$ (+35,9±8,5%)
IV Ванилин (100 мг/кг, в/ж) + АСК (150 мг/кг, в/ж)	15,6 ± 0,68 ●■ (14,3-17,0) $p_1 \leq 0,001$ (+60,8±9,1%) $p_2 \leq 0,01$ (-26,4±8,5%)	2,7 ± 0,26 ■ (2,2-3,2) $p_1 \leq 0,01$ (-20,1±5,9%) $p_2 \geq 0,05$ (+29,0±2,1%)	17,6 ± 1,46 ●■ (14,7-20,4) $p_1 \leq 0,001$ (-49,7±4,5%) $p_2 \leq 0,01$ (+87,9±19,7%)	841,4 ± 35,95 ■ (771,0-911,9) $p_1 \geq 0,05$ (-6,2±4,7%) $p_2 \leq 0,001$ (+68,0±19,1%)
V Ванилин (100 мг/кг, в/ж) + Омега-3 (50 мг/кг, в/ж) + АСК (150 мг/кг, в/ж)	11,6 ± 0,47 ●■▲ (10,6-12,5) $p_1 \leq 0,01$ (+19,5±5,7%) $p_2 \leq 0,001$ (-46,2±4,9%) $p_3 \leq 0,05$ (-12,7±6,4%)	3,1 ± 0,31 ■ (2,5-3,7) $p_1 \geq 0,05$ (-8,4±7,3%) $p_2 \leq 0,05$ (+47,3±2,6%) $p_3 \geq 0,05$ (+9,2±1,3%)	27,4 ± 2,90 ●■ (21,7-33,1) $p_1 \leq 0,05$ (-21,3±8,9%) $p_2 \leq 0,001$ (+185,0±20,3%) $p_3 \geq 0,05$ (+28,8±8,5%)	927,4 ± 34,78 ■▲ (859,2-995,5) $p_1 \geq 0,05$ (+3,8±5,9%) $p_2 \leq 0,001$ (+82,9±16,3%) $p_3 \leq 0,001$ (+35,6±10,2%)

Примечание: 1. ● –  $p \leq 0,05$  относительно показателей интактных животных (I);

2. ■ –  $p \leq 0,05$  относительно показателей животных контрольной группы (II);

3. ▲ –  $p \leq 0,05$  относительно показателей животных группы монотерапии омега-3 (III);

4. индексами указано номера группы сравнения.

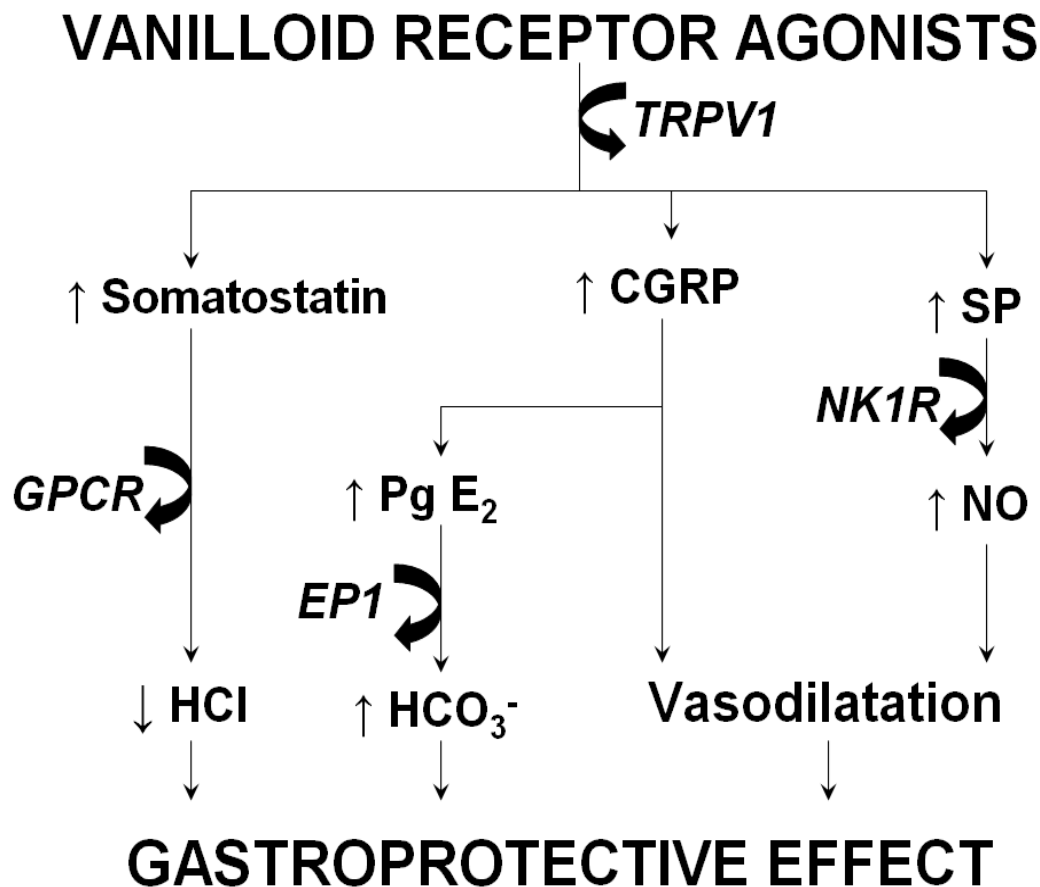


Рисунок 3 – Механизмы реализации гастропротективного действия агонистов ваниллоидных рецепторов (TRPV1) [Гладких Ф.В., 2017]

Примечания:

TRPV1 – ваниллоидные рецепторы транзитивных (переходных) потенциал-зависимых катионных каналов первого типа (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, альтернативное название: ваниллоидные рецепторы первого типа – vanilloid receptor 1 (VR1));

CGRP – кальцитонин-ген родственный пептид (calcitonin gene related peptide);

GPCR – G-белок родственные рецепторы (G protein-coupled (linked) receptors (GPLR) альтернативные названия: рецепторы с семью трансмембранными доменами – seven-transmembrane domain receptors (7TM), семиспиральные рецепторы – heptahelical receptors, серпентиновые рецепторы – serpentine receptor);

Pg E<sub>2</sub> – простагландин E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>);

EP1 – рецептор простагландина E<sub>2</sub> первого типа (Prostaglandin E<sub>2</sub> receptor 1 (PTGER1))

SP – субстанция P (substance P);

NK1R – рецепторы нейрокинаина первого типа (neurokinin 1 receptor; альтернативные названия: тахикининовые рецепторы первого типа – tachykinin receptor 1 (TACR1), рецепторы к субстанции P – substance P receptor (SPR)).

Важным механизмом гастропротективного эффекта является индукция образования NO под влиянием CGRP и SP, которая взаимодействует с рецепторами нейрокинаина первого типа (NK1R). Из литературных источников [35-37] известно, что NO обладает протективным действием в отношении СО ЖКТ: повышает слизеобразование и секрецию бикарбонатов, улучшает гастроинтестинальный кровоток, ускоряет ангиогенез, снижает желудочную секрецию, блокирует адгезию нейтрофилов к эндотелию сосудов и др. Вышеуказанные свойства данного газотрансмиттера послужили основанием создания целого ряда NO-высвобождающих НПВС: NO-аспи-

рин, NO-диклофенак, NO-напроксен, NO-флупрофен, NO-кетопрофен, NO-сулидак, NO-ибупрофен, NO-индометацин и др. [35-37].

Проведенное исследование показало, что введение ванилина привело к статистически достоверному ( $p \leq 0,001$ ) повышению на  $68,0 \pm 19,1\%$  содержания метаболитов NO в СОЖ относительно показателей животных контрольной группы с АСК-гастропатией и составляло  $841,4 \pm 35,95$  (95% ДИ: 771,0-911,9) ммоль/л, что практически сопоставлялось с показателями интактных крыс ( $902,4 \pm 34,95$  ммоль/г).

При комбинированном применении омепразола и ванилина антиульцерогенное действие (ИП = 0,8)



превосходило эффективность монотерапии омепразолом и монотерапии ванилином (см. табл. 1). Повышение АПИ на  $28,8 \pm 8,5\%$  ( $27,4 \pm 2,9$ ) превосходило показатели монотерапии омепразолом ( $22,0 \pm 2,93$ ) и практически сопоставлялось с показателями интактных животных ( $35,0 \pm 0,63$ ). Следует отметить, что на фоне комбинированного применения ванилина и омепразола было отмечено повышение содержания NO в СОЖ на  $82,9 \pm 16,3\%$  ( $p \leq 0,001$ ) относительно показателей животных контрольной группы ( $697,6 \pm 34,26$  ммоль/г) и составило  $927,4 \pm 34,78$  ( $95\%$  ДИ:  $859,2-995,5$ ) ммоль/г, что незначительно ( $3,8 \pm 5,7\%$ ) превосходило показатели интактных крыс ( $902,4 \pm 34,95$  ммоль/г).

**Заключение.** Формирование АСК-индуцированной гастропатии у крыс сопровождается развитием оксидативного стресса с СОЖ. На это указывало статистически достоверное ( $p \leq 0,05$ ) повышение уровня МДА на  $132,9\%$  и коррелирующее ( $r = -0,96$ ;  $p \leq 0,05$ ) снижение активности каталазы на  $38,0\%$  в гомогенатах СОЖ на 5 день эксперимента. Также имело место снижение содержания метаболитов NO на  $40,5\%$ .

Превентивно-профилактическое применение ванилина ( $100$  мг/кг) приводит к снижению интен-

сивности процессов ПОЛ в СОЖ, обусловленных действием АСК ( $150$  мг/кг). На это указывало статистически достоверное ( $p \leq 0,05$ ) уменьшение содержания МДА на  $26,4\%$  и повышение активности каталазы на  $29,0\%$  относительно показателей животных с АСК-индуцированной гастропатией без коррекции.

Применение ванилина привело к статистически достоверному ( $p \leq 0,05$ ) повышению содержания метаболитов NO на  $68,0\%$  ( $841,4 \pm 35,95$  ммоль/г) относительно показателей животных контрольной группы. При комбинированном применении ванилина и омепразола была установлена статистически достоверная ( $p \leq 0,05$ ) абсолютная нормализация уровня метаболитов NO ( $927,4 \pm 34,78$  ммоль/г) в СОЖ, который соответствовал показателям интактных животных.

### Благодарности

Автор выражает благодарность за помощь в проведении биохимических исследований младшему научному сотруднику Государственного учреждения «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины» Полозову Станиславу Дмитриевичу.

**Introduction.** Over the past hundred years, acetylsalicylic acid (ASA) remains to be one of the most effective antiplatelet drugs for primary and secondary prevention of atherothrombosis in patients with various pathologies, including acute coronary syndrome with elevation and without ST-segment elevation on the ECG, chronic stable angina, ischemic stroke, peripheral atherosclerosis, etc., and reduces the overall occurrence of myocardial infarction (MI), stroke and cardiovascular death by an average of  $23.0\%$  [1-3].

One of the main problems of ASA therapy (fig. 1 (a)) is its abolition or initial «non-assignment» in connection with the developed or potential side effects in the gastrointestinal tract (GI tract). In this case, the reasons for the abolition of ASA are not only serious complications in the form of gastrointestinal bleeding or perforations, but also dyspeptic phenomena that are accompanied by the ongoing development of aspirin-induced gastroenteropathy. The adverse consequences of withdrawal of ASA are well known: if the drug treatment of patients receiving it for the purpose of secondary prevention of cerebral circulation is interrupted for at least 10 days, the risk of this complication increases 3-fold, and in patients with coronary heart disease (CHD), the risk of myocardial infarction increases 2 times. Moreover, the abolition of ASA even for 8 weeks after the a bleeding ulcer in patients receiving antiplatelet therapy for ischemic heart disease and cerebrovascular disease, has been associated with a significant increase in overall mortality [1, 4].

Recently, the most affordable way to reduce the risk of gastrointestinal complications is the administration of ASA in a minimally effective dose that does not exceed  $75-81$  mg/day; but this approach does not guarantee an absolute safety of gastrointestinal therapy. This deter-

mines the need for the preventive administration of gastroprotective drugs [1, 5].

Currently, the main drugs used in the treatment and prevention of gastropathies induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), in particular ASA, are proton pump inhibitors (PPI). Drugs of this group are superior in efficiency to H<sub>2</sub>-histamine receptor blockers and synthetic prostaglandins (Pg) [5, 6]. However, prolonged intake of PPI could lead to the development of malabsorption of certain substances with their subsequent deficiency (vit. B<sub>12</sub>, Fe<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>), could reduce the effectiveness of clopidogrel, cause the progression of postmenopausal osteoporosis, hypergastrinemia, excessive bacterial growth, which increases the risk of intestinal infections, and pneumonia. Dysbacteriosis contributes to the development of the inflammatory process in the gastric mucosa and colon, with signs of of disbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines, with the development of nitroso-oxidative stress and the degradation of collagen and non-collagen proteins of mucus, that is followed by destruction of the mucous barrier and, as a consequence, disruption of the resistance and the decrease of the intensity of regenerative processes [7-10].

Over the past years, there has been an active search for the effective approaches to weaken the ulcerogenicity of NSAIDs. The use of combined preparations of «NSAIDs + gastroprotector» – indotril (indomethacin + tiotriazolin), diclocor (diclofenac + quercetin), arthrotec (diclofenac sodium + misoprostol), duex (ibuprofen + famotidine), vimovo (naproxen + esomeprazole), axoride (ketoprofen + Omeprazole), thioaspecard (tiotriazolin + ASA), aspifate (ASA + sucralfate), Alka-Seltzer® (ASA + sodium bicarbonate), etc. [5, 11, 12] was proposed.

Attention has been drawn to the recent appear-

ance on the domestic market of a modified NSAID amtolmethine guacyl (*tablets Amtolmetin® 600 mg, UA/12159/01/1, Dr. Reddis Laboratories Ltd., India*), which is characterized by its interaction with receptors which are able to bind to homovanilyl-substituted ligands (vanilloids) and selectively modulate the local «effector function» of the primary afferents. These receptors are called vanilloid receptors (*vanilloid receptors*) and belong to the superfamily TRP (*transient receptor potential*) of cation channels and form in aggregate one of six superfamilies – TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid 1*). The interaction of ammonium methyl guacyl with TRPV1 gastric mucosa (before entering the systemic bloodstream) is accompanied by the induction of a cascade of biochemical transformations that activate NO synthases, reduce the stimulated production of HCl, and suppress lipid peroxidation (LPO), etc. [13].

According to the literature [14, 15], TRPV1 is local-

ized on the sensory neurons of the vagus nerve system (n. Vagus) and the trigeminal nerve (n. Trigemini), in the sympathetic nerve plexus of the intestine, the bladder, in the certain structures of the central nervous system (corpus striatum, Hippocampus, cerebellum nuclei), as well as epithelial cells of the intestine and bladder, etc. [16, 17]. It is known, that the nerve plexus of the stomach is almost 90-100% represented by synaptic endings of preganglionic fibers n. Vagus [7, 14]. The concept of «effector function» of afferent endings and the information about the presence of sensitive terminals in a certain part. N. Vagus vesicles containing neuropeptides, such as substance P (SP), calcitonin gene related peptide (CGRP), etc., allows to consider the modulation of afferent endings as a promising approach to gastroprotective therapy. [7, 18].

The specific TRPV1 activators (agonists) are vanillin (Figure 1 (b)), capsaicin, gingerol, singerol, allicin, anandamide, etc. [7, 19].

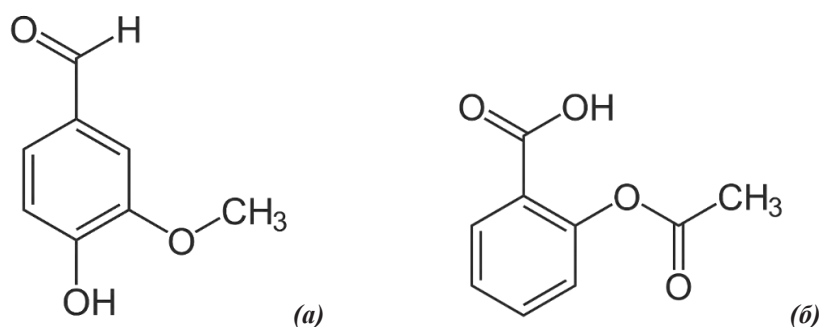


Figure 1 – Structural chemical formulas for vanillin (4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (a)) and acetylsalicylic acid (2-acetyloxybenzoic acid (b))

Osama A. Shakim Omar et al. (2013) experimentally found that an aqueous extract (300 mg/kg) of red pepper (*Capsicum frutescens*) which contains capsaicin, is able to reduce the area of damage to gastric mucosa in rats that was caused by the use of ASA (200 mg/kg), by 71.1%, and also leads to a decrease in the volume of the gastric juice by 50.7% and to an increase in pH by 21.8% relatively to ASA monotherapy [20, 21].

It should be noted that the TRPV1 agonist capsaicin does not only weakens the antiaggregant properties of ASA, but also is capable of inhibiting of the ADP-induced (10 mmol/l) platelet aggregation, which indicates the appropriateness of the combined use of ASA and capsaicin [21].

The results of the studies of M. Katary and A. Salahuiddin showed that the preventive use of vanillin (100 mg/kg) leads to a decrease in the degree of ulceration caused by indomethacin (25 mg/kg). Additionally, vanillin reduced the expression and activity of NFκB, and also caused a decrease in the level of proinflammatory cytokines, myeloperoxidase and in the activity of caspase 3 in the gastric mucosa [22].

**The aim of the study.** To characterize the mechanisms of antiulcerogenic action of vanillin (100 mg/kg), the agonist of TRPV1, on the model of subchronic ASA-induced gastropathy in rats.

**Materials and methods.** The study was conducted on 35 mature male rats weighting 180-220 g, divided into 5 groups: I – intact rats (n = 7); II (control) – rats (n = 7) with the experimental gastropathy induced by ASA (150 mg/kg, i.g.) without correction; III – rats (n = 7) with the ASA-induced gastropathy (150 mg/kg, i.g.), to whom omeprazole (50 mg / kg, w / w) was preventively administered; IV (n = 7) – rats with ASA-induced gastropathy (150 mg/kg, i.g.), to whom vanillin (100 mg / kg, ip) was preventively administered; V (n = 7) – rats with the experimental ASA-induced gastropathy (150 mg/kg, i.g.), to whom vanillin (100 mg/kg, i.g.) in the combination with omeprazole (50 mg/kg, i.g.) were preventively administered.

The ASA-induced gastropathy was modeled by a five-day intragastric administration via a orogastric probe of the ASA suspension (*table «Aspirin®» 500mg, UA/4018/02/02, Bayer Bitterfeld GmbH, Germany*) 150 mg/kg/day [23]. 24 hours before the start of the experiment, the animals were kept in the metabolic cells under the conditions of food deprivation with the free access to water. Intact animals (without gastropathy) were given water *pro injectionibus* (0.2 ml/kg, i.g.) twice a day, rats of the control group (ASA-induced gastropathy without treatment) were given an equivocal amount of water *pro injectionibus* 60 minute prior the the administration (i.g.) of ASA.

Omeprazole (tablets «Omeprazole» 20 mg, UA/4310/01/01, PAP «Farmak», Kiev, Ukraine) and vanillin (crystalline powder «Vanillin» 2.0 g (GOST 16599-71, TU U10,8-015533439-007: 2015), PJSC «Ukroptbakaliya», Chernigov, Ukraine) were introduced in the form of suspensions 60 minutes prior to the administration of ASA. The doses of omeprazole (50 mg/kg, i.g.) and vanillin (100 mg/kg, i.g.) were taken from the literature sources [22, 24, 25].

For the preparation of suspensions of ASA, omeprazole and vanillin, a polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate (Tween-80) emulsion and water *pro injectionibus* (amp. 5.0 ml, UA/10078/01/01, Halychpharm, Lviv, Ukraine «Kievmedpreparat», Kiev, Ukraine) were used.

On day 5 of the experiment, 6 hours after the last administration of ASA, the animals were withdrawn from the experiment by the dislocation of cervical vertebrae under the light ether anesthesia. After extirpation, the stomach was opened through the large curvature and the state of its mucous membrane was evaluated; the degree of destructive lesion (the number of hemorrhages and erosions per animal) and the Pauls index (IP) – the integral indicator of the extent of destruction in the stomach, was determined by the formula [24, 25]:

IP = average number of ulcers per 1 animal × number of rats with ulcers (%) / 100.

In the gastric mucosa's homogenates, the concentration of malonic dialdehyde (Stalnaya I.D. et al.) and catalase activity (Karolyuk M.A. et al.) were determined [26, 27]. The prooxidant/antioxidant ratio (ProAntidex) was calculated from the ratio of catalase activity (mcats/kg) and MDA concentration (μmol/kg) [28, 30].

The content of NO metabolites in the stomach tissues was determined by the method of Miranda K.M. Et al. [29]. The gastric mucosa's homogenates were deproteinized in the absolute ethanol for 48 hours at 4 °C and then were centrifuged at 12,000 g for 15 minutes. At 4 °C. For the reduction of nitrates to nitrites, vanadium chloride ((III) VCl<sub>3</sub> 0.8% in 1M HCl) was added to the supernatant, with the following addition of the Griess reagent (1858), consisting of N-(1-naphthyl) ethylenediamine dihydrochloride 0.1% and sulfanilamide (2.0% in 5% HCl). After the incubation for 30 minutes at 37 °C, the samples were cooled, and the optical density of the prepared solution was measured at 540 nm (mmol/g tissue) [29, 30].

The animals were kept in a vivarium of the State Institution «Grigoriev Institute for Medical Radiology The National Academy of Medical Sciences of Ukraine». Within 14 days the rats were quarantined (in accordance with the sanitary norms «Structure and content of experimental biological clinics» (Order No. 755 of 12.08.1997)) on a water-food diet with the free access to food and water (according to the Appendix from 04.12.1977 to Order No. 163 of 10.03.1996 «On daily feeding norms for laboratory animals and producers»). All experimental studies on laboratory animals were conducted in accordance with the requirements of the good laboratory practice (GLP) and in

compliance with the main provisions of the Council of European Convention on the Protection of Vertebrates which are used in experiments and for other scientific purposes of March 18, 1986, the Directive of the European Parliament and Council EU 2010/63 / EC of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes; The order of the Ministry of Health of Ukraine from December 14, 2009, No. 944 «On approval of the procedure for preclinical study of medicinal products and examination of materials for preclinical study of medicinal products» and the Law of Ukraine of February 21, 2006 No. 3447-IV «On the protection of animals from cruel treatment» 25].

An investigation of the interrelation of «molecular structure-biological activity» of vanillin was carried out *in silico* with the help of the PASS-analysis of the spectrum of biological activity, which was performed *online* with the direct introduction of the structural formula (see Fig. 1 (a)) in the browser using Marvin JS web -resource «PASS Online».

The Statistical interpretation of the obtained results was done with the use the application program for the spreadsheets «Microsoft Office Excel 2003; 2013 «(Microsoft Corporation, USA) with the assistance of the» Real Statistics «extension» for the Windows XP Professional environment (Microsoft Corporation, USA). The character of the distribution of the values in each group of the sample was estimated by using the Shapiro-Wilk W-test (n < 50). The homogeneity of the dispersions was determined by the Levene's test. A statistical analysis was performed using parametric and nonparametric criteria on purpose to assess the significance of the revealed differences in the studied parameters under the different experimental conditions. Since all the investigated quantities obeyed the law of normal distribution (the Gauss-Laplace distribution), the reliability of the differences between them was determined in pairs by the Student's t-criterion, which was calculated by the formula:

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}},$$

where M is the arithmetic mean.

The standard error of the arithmetic mean (standard error (SE), m) was calculated from the formula:

$$m = \frac{SD}{\sqrt{n}},$$

where SD (standard deviation (SD), σ) is the standard (standard deviation) deviation, and it was compared with the critical values.

The values obtained were compared with the critical values at a confidence level over 95.0% (p ≤ 0.05), over 99.0% (p ≤ 0.01), over 99.5% (p ≤ 0.005), and over 99.9% (P ≤ 0.001), and a conclusion about the probability of error was made.

To assess the relationship between the variables under the condition of normal distribution of values, the one-factor Pearson correlation analysis was carried out. By using the value of the absolute value of the Pearson coefficient (r), the correlation relation was characterized

by the following criteria:  $r < 0$  – feedback;  $0 \leq |r| < 0,1$  – there is no connection;  $0,1 \leq |r| < 0,3$  – weak;  $0,3 \leq |r| < 0,7$  – moderate;  $0,7 \leq |r| < 0,99$  – strong;  $0,99 < |r| \leq 1$  – complete (functional) and indicates the probability of error (p) of the identified links. The direction of the connection was determined depending on the sign of the correlation coefficient: the direct connection with the positive sign (+) and the inverse is in the case of a negative sign (-).

Digital data in the case of a normal distribution of quantities are demonstrated in the form “ $M \pm m$ ” ( $M \pm SE$ ), where M is the arithmetic mean, m (SE) is the standard error of the arithmetic mean, or M (95% CI: 5% – 95%), where 95% CI is 95% confidence interval (Confidence interval – CI) [25, 31].

**Results and discussion.** The study showed that a five-day-administration of ASA to the rats of the control group caused damage to the gastric mucosa in the form

of hyperemia, puffiness, smoothing of folds, spot hemorrhage and the tissue destruction (erosion and ulcerative defects) in 100% of animals (PI = 12.1). The revealed changes indicated the formation of ASA-induced gastropathy in rats, which agrees with the data of the literature sources [23, 25].

The study of homogenates of the gastric mucosa with the ASA-gastropathy without correction showed (Table 1) that on the 5th day of the experiment the MDA level statistically significant ( $p \leq 0,001$ ) increased by  $132,9 \pm 22,8\%$ , and the catalase activity decreased ( $p \leq 0,001$ ) by  $38,0 \pm 4,5\%$  compared to the indices of intact animals ( $9,7 \pm 0,35$  (95% CI: 9.1-10.4)  $\mu\text{mol/kg}$  and  $3,4 \pm 0,11$  (95% CI: 3.2-3.7) mkat/kg) and were  $22,3 \pm 1,76$  (95% CI: 18.9-25.8)  $\mu\text{mol/kg}$  and  $2,1 \pm 0,20$  (95% CI: 1.7-2.5) mcat/kg. It should be noted that there was a statistically significant ( $p = 0,0005$ ) strong inverse correlation ( $r = -0,96 \pm 0,12$ ) between the MDA level and the catalase activity (fig. 2).

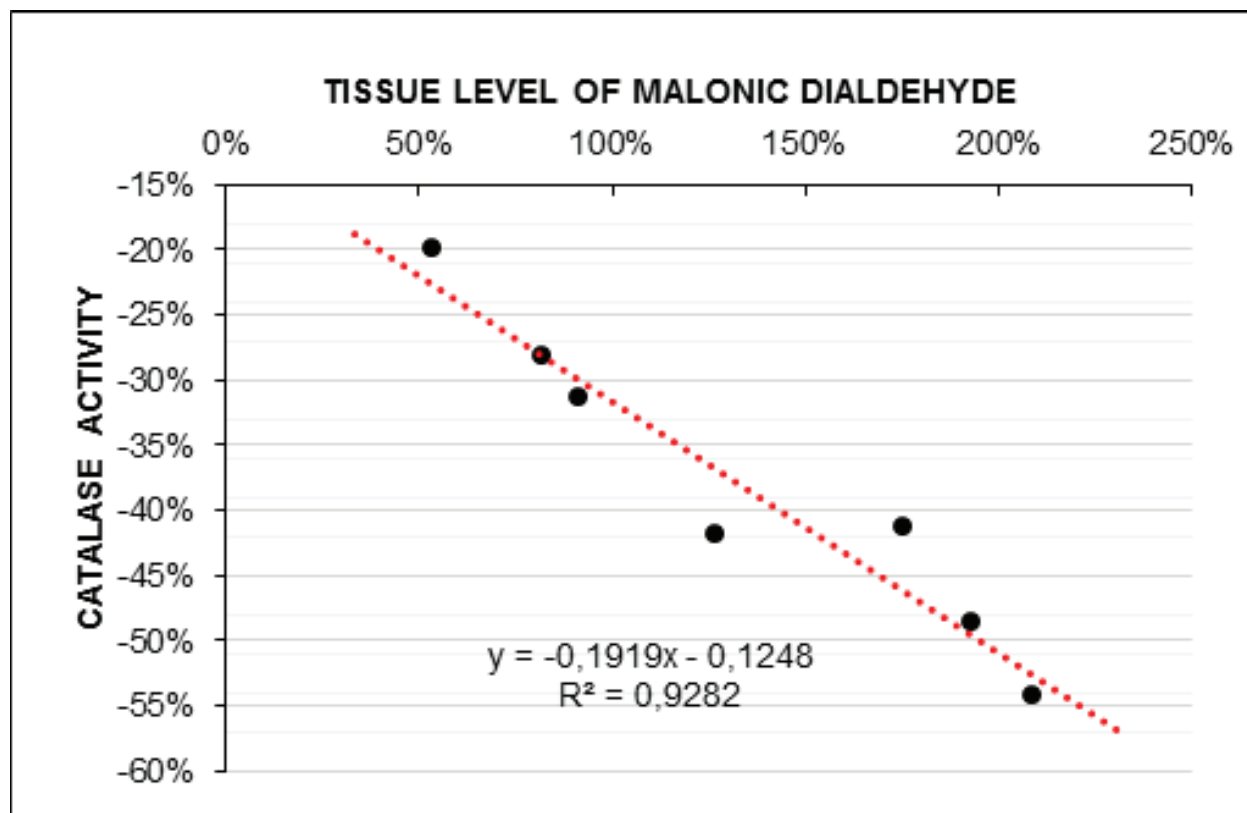


Figure 2 – Correlation between the changes in the catalase activity and the level of malonic dialdehyde in the gastric mucosa on the background of development of ASA-induced gastropathy on day 5 of the experiment

These changes led to a decrease in the ProAntidex by  $70,5 \pm 5,1\%$ , which indicated the development of an imbalance of the prooxidant-antioxidant system in the gastric mucosa, caused by the activation of LPO.

The content of NO metabolites in the gastric mucosa under conditions of ASA-induced gastropathy was statistically significant ( $p \leq 0,001$ ) decreased by  $40,5 \pm 6,3\%$  relatively to the indices of intact rats ( $902,4 \pm 34,95$  (95% CI: 833.9-970,9) mmol/g) and was  $535,7 \pm 40,65$  (95% CI: 446.7-605.3) mmol/g tissue.

The use of omeprazole led to a significant weakening of the ulcerogenic effect of ASA (PI = 1.4) and to the leveling

of oxidative stress with gastric mucosa (ProAntidex =  $22,0 \pm 2,93$ ), which was confirmed by a  $38,0 \pm 3,9\%$  decrease in the MDA level ( $p \leq 0,01$ ) and an increase in the catalase activity by  $34,9 \pm 1,5$  ( $p \leq 0,05$ ) relatively to those of animals with the ASA-gastropathy without treatment. It occurred due to the oppression of HCl production by the parietal cells of the stomach and, that brought a decrease in the acidity of gastric juice, which acts as a leading damaging factor in the conditions of the reduced protective barrier of gastric mucosa caused by the influence of ASA. In addition, it is consistent with the literature data of the antioxidant properties possessed by omeprazole [32].

**Table 1 – An effect of vanillin and omeprazole on the antioxidant-prooxidant homeostasis and the content of nitric oxide in the gastric mucosa of rats with gastropathy induced by acetylsalicylic acid ( $M \pm m$  (95% CI),  $n=7$ )**

	Experiment conditions	Malon dialdehyde, $\mu\text{mol/kg}$	Catalase, mkat/kg	Prooxidant/antioxidant ratio (ProAntidex)	The content of metabolites NO, mmol/g tissue
I	Intact rats	9.7 $\pm$ 0.35 (9.1-10.4)	3.4 $\pm$ 0.12 (3.2-3.7)	35.0 $\pm$ 0.63 (33.8-36.3)	902.4 $\pm$ 34.95 (833.9-970.9)
II	Control (ASA 150 mg/kg, i.g.)	22.3 $\pm$ 1.76 ● (18.9-25.8) $p_1 \leq 0.001$ (+132.9 $\pm$ 22.8%)	2.1 $\pm$ 0.20 ● (1.7-2.5) $p_1 \leq 0.001$ (-38.0 $\pm$ 4.5%)	10.2 $\pm$ 1.66 ● (7.0-13.5) $p_1 \leq 0.001$ (-70.5 $\pm$ 5.1%)	525.7 $\pm$ 40.61 ● (446.1-605.3) $p_1 \leq 0.001$ (-40.5 $\pm$ 6.3%)
III	Omeprazole (50 mg/kg, i.g.) + ASA (150 mg/kg, i.g.)	13.5 $\pm$ 0.65 ●■ (12.2-14.8) $p_1 \leq 0.01$ (+40.7 $\pm$ 11.0%) $p_2 \leq 0.01$ (-38.1 $\pm$ 3.9%)	2.9 $\pm$ 0.27 ■ (2.3-3.4) $p_1 \geq 0.05$ (-16.2 $\pm$ 6.5%) $p_2 \leq 0.05$ (+34.9 $\pm$ 1.5%)	22.0 $\pm$ 2.93 ●■ (16.2-27.7) $p_1 \leq 0.001$ (-36.7 $\pm$ 9.1%) $p_2 \leq 0.001$ (+123.5 $\pm$ 5.8%)	697.6 $\pm$ 34.26 ●■ (630.4-764.7) $p_1 \leq 0.01$ (-21.6 $\pm$ 5.9%) $p_2 \leq 0.01$ (+35.9 $\pm$ 8.5%)
IV	Vanillin (100 mg/kg, i.g.) + ASA (150 mg/kg, i.g.)	15.6 $\pm$ 0.68 ●■ (14.3-17.0) $p_1 \leq 0.001$ (+60.8 $\pm$ 9.1%) $p_2 \leq 0.01$ (-26.4 $\pm$ 8.5%)	2.7 $\pm$ 0.26 ■ (2.2-3.2) $p_1 \leq 0.01$ (-20.1 $\pm$ 5.9%) $p_2 \geq 0.05$ (+29.0 $\pm$ 2.1%)	17.6 $\pm$ 1.46 ●■ (14.7-20.4) $p_1 \leq 0.001$ (-49.7 $\pm$ 4.5%) $p_2 \leq 0.01$ (+87.9 $\pm$ 19.7%)	841.4 $\pm$ 35.95 ■ (771.0-911.9) $p_1 \geq 0.05$ (-6.2 $\pm$ 4.7%) $p_2 \leq 0.001$ (-68.0 $\pm$ 19.1%)
V	Vanillin (100 mg/kg, i.g.) + Omeprazole (50 mg/kg, i.g.) + ASA (150 mg/kg, i.g.)	11.6 $\pm$ 0.47 ●■▲ (10.6-12.5) $p_1 \leq 0.01$ (+19.5 $\pm$ 5.7%) $p_2 \leq 0.001$ (-46.2 $\pm$ 4.9%) $p_3 \leq 0.05$ (-12.7 $\pm$ 6.4%)	3.1 $\pm$ 0.31 ■ (2.5-3.7) $p_1 \geq 0.05$ (-8.4 $\pm$ 7.3%) $p_2 \leq 0.05$ (+47.3 $\pm$ 2.6%) $p_3 \geq 0.05$ (+9.2 $\pm$ 1.3%)	27.4 $\pm$ 2.90 ●■ (21.7-33.1) $p_1 \leq 0.05$ (-21.3 $\pm$ 8.9%) $p_2 \leq 0.001$ (+185.0 $\pm$ 20.3%) $p_3 \geq 0.05$ (+28.8 $\pm$ 8.5%)	927.4 $\pm$ 34.78 ■▲ (859.2-995.5) $p_1 \geq 0.05$ (+3.8 $\pm$ 5.9%) $p_2 \leq 0.001$ (+82.9 $\pm$ 16.3%) $p_3 \leq 0.001$ (+35.6 $\pm$ 10.2%)

Notes: 1. ● –  $p \leq 0,05$  with respect to indicators of intact animals (I);

2. ■ –  $p \leq 0,05$  relatively to the animals of the control group (II);

3. ▲ –  $p \leq 0,05$  relatively to the indices of animals of the monotherapy group omeprazole (III);

4. indices indicate the numbers of the comparison group.

It was also determined that the content of NO metabolites in the gastric mucosa with the use of omeprazole increased by  $35.9 \pm 8.5\%$  ( $p \leq 0.01$ ) relatively to the animals in the control group ( $527.7 \pm 40.61$  (95% CI: 446,1-605.3) mmol/g) and was  $697.6 \pm 34.26$  (95% CI: 630.4-764.7) mmol/g tissue.

The preventive use of the agonist TRPV1 vanillin (100 mg / kg) was accompanied by a statistically significant ( $p \leq 0.05$ ) increase in the ProAntidex of the gastric mucosa by  $87.9 \pm 19.7\%$  relatively to that of the control group (ProAntidex = 9.4), which indicated the normalization of the balance of pro- and antioxidant processes. According to the PASS-prognosis, the antioxidant properties of vanillin can be due to its ability to inhibit aldehyde oxidase ( $P_a = 0.96$ ,  $P_i = 0.002$ ), thus leading to a decrease in the formation of active oxygen forms and, as a consequence, a decrease in the LPO intensity. In addition, vanillin acts as a direct inhibitor of LPO ( $P_a = 0.7$ ,  $P_i = 0.005$ ).

An analysis of the results of studies [12-19] that had a goal to study the effect of modulators of TRPV1 activity on the functional state of the gastrointestinal tract showed that the vanilloid receptor agonists (in particular active components of burning spices – vanillin, capsaicin, gingerol, singerol, isothiocyanate, etc.) have an impressive gastroprotective effect. An activation of TRPV1 leads to exocytosis from the C-afferents of neuropeptides (CGRP, SP, NKA, somatostatin, etc.). Somatostatin by influencing G-protein-conjugated receptors (GPCR), leads to a decrease in production of HCl in the stomach [33, 34]. The release of CGRP triggers the activation of Pg-mediated mechanisms for protecting the gastric mucosa – increasing the production of PgE<sub>2</sub>, which, by interacting with the EP1 receptors, leads to an increase in HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> production (fig. 3).

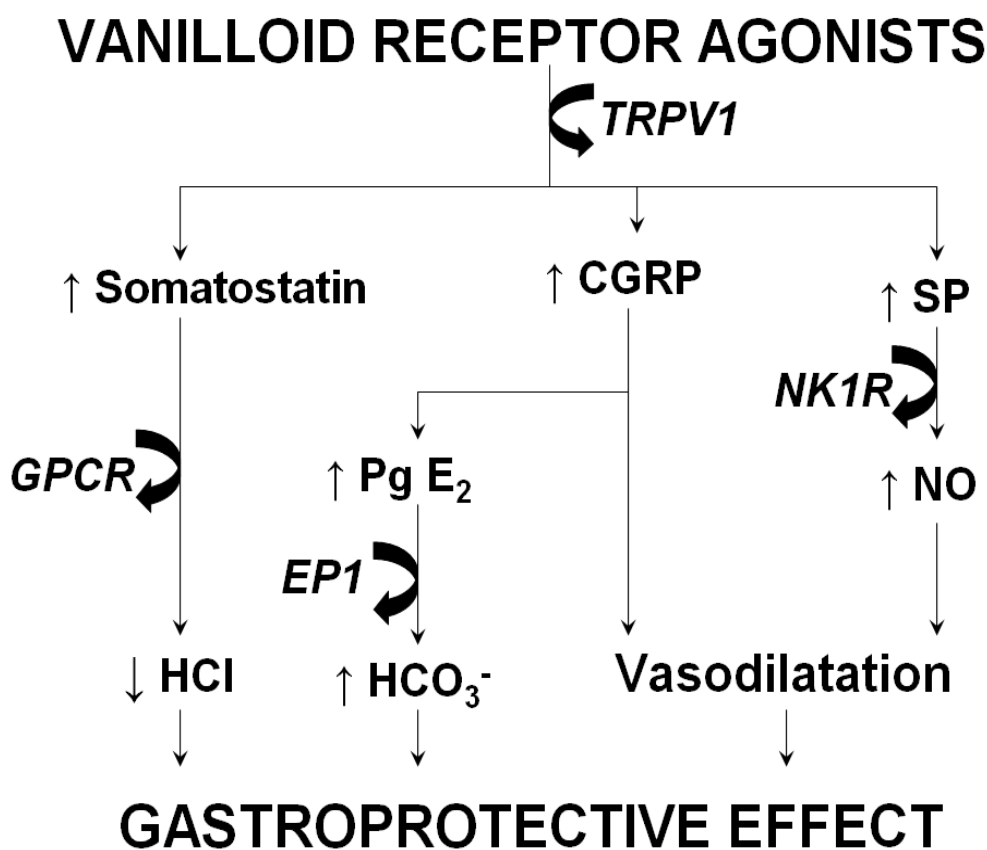


Figure 3 – Mechanisms for the realization of gastroprotective action of vanilloid receptor agonists (TRPV1)

Notes:

- TRPV1 – transient receptor potential cation channel subfamily V member 1;
- CGRP – calcitonin gene related peptide;
- GPCR – G protein-coupled (linked) receptors (heptahelical receptors, serpentine receptor);
- Pg E<sub>2</sub> – prostaglandin E<sub>2</sub>;
- EP1 – prostaglandin E<sub>2</sub> receptor 1 (PTGER1);
- SP – substance P;
- NK1R – neurokinin 1 receptor (tachykinin receptor 1 (TACR1), substance P receptor (SPR)).

An important mechanism of the gastroprotective effect is the induction of NO formation under the influence of CGRP and SP, which interacts with the neurokinin receptors of the first type (NK1R). It is known from the literature sources [35-37] that NO has a protective effect on GIT: it increases the mucus formation and secretion of bicarbonates, improves gastrointestinal blood flow, accelerates angiogenesis, reduces gastric secretion, blocks adhesion of neutrophils to vascular endothelium, etc. The aforementioned properties of this gas transporter, have served as the basis for the development of a number of NO-releasing NSAIDs: NO-aspirin, NO-diclofenac, NO-naproxen, NO-flubiprofen, NO-ketoprofen, NO-sulindac, NO-ibuprofen, NO-indomethacin, etc. [35-37].

The conducted study showed that the introduction of vanillin resulted in a statistically significant ( $p \leq 0.001$ ) increase of  $68.0 \pm 19.1\%$  of the NO metabolites in the gastric mucosa relatively to those of the control group with ASA-gastropathy and was  $841.4 \pm 35.95$  (95% CI: 771.0-911.9) mmol/l, which was practically compared with the indices of intact rats ( $902.4 \pm 34.95$  mmol/g).

In the combined use of omeprazole and vanillin, the anti-ulcerogenic effect (PI = 0.8) was superior to that of the monotherapy with omeprazole or the monotherapy with vanillin (see Table 1). The increase of IPI by  $28.8 \pm 8.5\%$  ( $27.4 \pm 2.9$ ) exceeded the indices of monotherapy with omeprazole ( $22.0 \pm 2.93$ ) and was practically compared with the parameters of intact animals ( $35.0 \pm 0.63$ ). It should be noted that against the background of the combined use of vanillin and omeprazole, an increase in the NO content of the gastric mucosa was observed at  $82.9 \pm 16.3\%$  ( $p \leq 0.001$ ) relatively to the control group animals ( $697.6 \pm 34.26$  mmol/g) and was  $927.4 \pm 34.78$  (95% CI: 859.2-995.5) mmol / g, which was in-

significantly ( $3.8 \pm 5.7\%$ ) higher than that of intact rats ( $902.4 \pm 34.95$  mmol/g).

#### Conclusion:

1. The formation of ASA-induced gastropathy in rats is accompanied by the development of oxidative stress with gastric mucosa. This was indicated by the statistically significant ( $p \leq 0.05$ ) increase in the MDA level by 132.9% and correlative ( $r = -0.96$ ;  $p \leq 0.05$ ) decrease in the catalase activity by 38.0% in homogenates of the gastric mucosa the 5th day of the experiment. There was also a decrease in the content of NO metabolites by 40.5%.

2. The preventive prophylactic use of vanillin (100 mg/kg) leads to a decrease in the intensity of LPO processes in the gastric mucosa caused by the action of ASA (150 mg/kg). This was indicated by a statistically significant ( $p \leq 0.05$ ) decrease in the MDA content by 26.4% and an increase in the catalase activity by 29.0% relatively to those of animals with the ASA-induced gastropathy without correction.

3. The use of vanillin resulted in a statistically significant ( $p \leq 0.05$ ) increase in the content of NO metabolites by 68.0% ( $841.4 \pm 35.95$  mmol/g) compared to the animals in the control group. With combined use of vanillin and omeprazole, a statistically significant ( $p \leq 0.05$ ) absolute normalization of the NO metabolite level ( $927.4 \pm 34.78$  mmol/g) in the gastric mucosa was established, that corresponded to the indices of intact animals.

**Acknowledgments.** The author expresses gratitude to Polozov Stanislav Dmytrievich, the Junior Research Scientist of the State Institution "The Institute of Medical Radiology named by S.P. Grigoryev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" for the help in performing of the biochemical research.

#### Бібліографічний список

1. Шахматова О.О., Комаров А.Л. АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА. ПОСЛЕДНИЕ НОВОСТИ О ДОЗАХ, ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ // *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2011. № 3. С. 2–10.
2. Shim Y. K., Kim N. NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG AND ASPIRIN-INDUCED PEPTIC ULCER DISEASE // *Korean J. Gastroenterol.* 2016. No. 67. P. 300–312. DOI: 10.4166/kjg.2016.67.6.300
3. Baigent C., Sudlow C., Collins R., Peto R. COLLABORATIVE META ANALYSIS OF RANDOMISED TRIALS OF ANTIPLATELET THERAPY FOR PREVENTION OF DEATH, MYOCARDIAL INFARCTION, AND STROKE IN HIGH RISK PATIENTS: ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' COLLABORATION // *British Medical Journal*. 2002. No. 324. P. 71–86. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71
4. Sung J.J., Lau J.Y., Ching J.Y., Wu J.C., Lee Y.T., Chiu P.W., Leung V.K., Wong V.W., Chan F.K. CONTINUATION OF LOW-DOSE ASPIRIN THERAPY IN PEPTIC ULCER BLEEDING // *Annals of Internal Medicine*. 2010. Vol. 152. No. 1. P. 1–10. DOI: 10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00179
5. Гладких Ф. В., Степанюк Н.Г. ВІНБОРОН: ПЕРШИЙ УКРАЇНСЬКИЙ ГАСТРОПРОТЕКТОР – АГОНІСТ ВАНІЛОЇДНИХ РЕЦЕПТОРІВ (TRPV1) // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 4–5 (50). С. 20–29. URL: [http://pharmtox-j.org.ua/webfm\\_send/523](http://pharmtox-j.org.ua/webfm_send/523)
6. Зуфаров П. С., Якубов А.В., Салаева Д.Т. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОМЕПРАЗОЛА И ПАНТОПРАЗОЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОПАТИИ, ВЫЗВАННОЙ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ // *Лікарська справа*. 2009. № 3/4. С. 44–49.
7. Гладких Ф. В., Степанюк Н.Г. СУЧАСНІ ШЛЯХИ ПОСЛАБЛЕННЯ УЛЬЦЕРОГЕННОСТІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ: ДОСЯГНЕННЯ, НЕВИРІШЕНІ ПИТАННЯ ТА ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ // *Запорозький медичний журнал*. 2014. № 2. С. 82–86. URL: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/25437/22932>

8. Giuliano C., Wilhelm S., Kale-Pradhan P. ARE PROTON PUMP INHIBITORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA? A META-ANALYSIS // *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* 2012. No. 5 (3). P. 337–344. DOI: 10.1586/ecp.12.20
9. Drepper M.D., Spahr L., Frossard J.L. CLOPIDOGREL AND PROTON PUMP INHIBITORS – WHERE DO WE STAND IN 2012? // *World J. Gastroenterol.* 2012. No. 18 (18). P. 2161–2171. DOI: 10.3748/wjg.v18.i18.2161
10. Bezabeh S., Mackey A.C., Kluetz P., Jappar D., Korvick J. ACCUMULATING EVIDENCE FOR A DRUG-DRUG INTERACTION BETWEEN METHOTREXATE AND PROTON PUMP INHIBITORS // *Oncologist.* 2012. No. 17 (4). P. 550–554. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0431
11. Goldstein J.L., Cryer B. GASTROINTESTINAL INJURY ASSOCIATED WITH NSAID USE: A CASE STUDY AND REVIEW OF RISK FACTORS AND PREVENTATIVE STRATEGIES // *Drug, healthcare and patient safety.* 2014. Vol. 7. P. 31–41. DOI: 10.2147/dhps.s71976
12. Pellicano R. GASTROINTESTINAL DAMAGE BY NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: UPDATED CLINICAL CONSIDERATIONS // *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2014. No. 60 (4). P. 255–261.
13. Garg A., Shoeb A., Moodahadu Subramanya L., Sharma A., Gandhi A., Akku S. AMTOLMETIN: A REAPPRAISAL OF NSAID WITH GASTROPROTECTION // *Hindawi Publishing Corporation. Arthritis.* 2016. Vol. 2016. Article ID 7103705. P. 1–5. DOI: 10.1155/2016/7103705
14. Holzer P. LOCAL EFFECTOR FUNCTIONS OF CAPSAICIN-SENSITIVE SENSORY NERVE ENDINGS: INVOLVEMENT OF TACHYKININS, CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE AND OTHER NEUROPEPTIDES // *Neuroscience.* 1988. No. 24. P. 739–768. DOI: 10.1016/0306-4522(88)90064-4
15. Holzer P. NEURAL EMERGENCY SYSTEM IN THE STOMACH // *Gastroenterology.* 1998. No. 114. P. 823–839. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70597-9
16. Holzer P. TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL (TRP) CHANNELS AS DRUG TARGETS FOR DISEASES OF THE DIGESTIVE SYSTEM // *Pharmacol. Ther.* 2011. No. 131 (1). P. 142–170. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.006
17. Geppetti P., Trevisani M. ACTIVATION AND SENSITISATION OF THE VANILLOID RECEPTOR: ROLE IN GASTROINTESTINAL INFLAMMATION AND FUNCTION // *British Journal of Pharmacology.* 2004. No. 141. P. 1313–1320. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705768
18. Berthoud H.R., Patterson L.M., Willing A.E., Mueller K., Neuhuber W.L. CAPSAICIN-RESISTANT VAGAL AFFERENT FIBERS IN THE RAT GASTROINTESTINAL TRACT: ANATOMICAL IDENTIFICATION AND FUNCTIONAL INTEGRITY // *Brain Res.* 1997. No. 746. P. 195–206.
19. Mozsik G. CAPSAICIN AS A NEW ORALLY APPLICABLE GASTROPROTECTIVE AND THERAPEUTIC DRUG ALONE OR IN COMBINATION IN HUMAN HEALTHY SUBJECTS AND IN PATIENTS // *Prog. Drug. Res.* 2014. No. 68. P. 209–258. DOI: 10.1007/978-3-0348-0828-6\_9
20. Osama A. Shaikh Omar, Hassan M. Bukhari, Naser A. ElSawy, Eslam A. Header EFFICACY OF CAPSICUM FRUTESCENS IN CURING THE PEPTIC ULCER // *International Journal of Pure and Applied Sciences and Technology.* 2013. No. 15 (1). P. 43–54.
21. Mozsik G., Omar M.E. Abdel-Salam, Koji Takeuchi. CAPSAICIN – SENSITIVE NEURAL AFFERENTATION AND THE GASTROINTESTINAL TRACT: FROM BENCH TO BEDSIDE. Publisher: InTech, Croatia, 2014. 320 p. DOI: 10.5772/57289
22. Katary M.A., Salahuddin A. GASTROPROTECTIVE EFFECT OF VANILLIN ON INDOMETHACIN-INDUCED GASTRIC ULCER IN RATS: PROTECTIVE PATHWAYS AND ANTI-SECRETORY MECHANISM // *Clin. Exp. Pharmacol.* 2017. No. 7. P. 232. DOI: 10.4172/2161-1459.1000232
23. Степанюк Н.Г., Томашевський А.В., Степанюк А.Г., Коваль В.С. ХАРАКТЕРИСТИКА ГАСТРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ КОРВІТИНУ НА МОДЕЛІ АСПИРИНОВОЇ ГАСТРОПАТІЇ // *Теоретична і експериментальна медицина.* 2006. № 1. С. 70–73.
24. Pauls F.N., Wick A.N., MacKay E.M. AN ASSAY METHOD FOR ANTIULCER SUBSTANCES // *Gastroenterology.* 1947. No. 8. P. 774–782.
25. Шварц Г.Я., Сюбаев Р. Д. Методологические рекомендации по доклиническому изучению нестероидных противовоспалительных лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К., 2012. С. 746–758.
26. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1997. С. 66–68.
27. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ КАТАЛАЗЫ // *Лабораторное дело.* 1988. № 1. С. 16–19.
28. Левицький А.П., Почтар В.М., Макаренко О.А., Гридіна Л.І. АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНИЙ ІНДЕКС СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ СТОМАТИТОМ І ЙОГО КОРЕКЦІЯ ЗУБНИМ ЕЛІКСИРАМИ // *Одеський медичний журнал.* 2006. № 1. С. 22–25.
29. Miranda K.M., Espey M.G., Wink D.A. A RAPID, SIMPLE SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR SIMULTANEOUS DETECTION OF NITRATE AND NITRITE // *Nitric Oxide.* 2001. Vol. 5. No. 1. P. 62–71. DOI: 10.1006/niox.2000.0319



30. Green L.C., Waqner D.A., Glogowski J., Skipper P.L., Wishnok J.S., Tannenbaum S.R. ANALYSIS OF NITRATE, NITRITE AND [15N] NITRATE IN BIOLOGICAL FLUIDS // *Analyt. Biochem.* 1982. Vol. 126. P. 131–138. DOI: 10.1016/0003-2697(82)90118-X
31. Zar J.H. Biostatistical analysis (5th ed.). Englewood Cliffs N.J.: Prentice-Hall, 2010. 751 p.
32. Burdan F., Sek A., Burak B. LEVEL OF MALONDIALDEHYDE AFTER SHORT-TIME OMEPRAZOLE ADMINISTRATION // *Med. Sci. Monit.* 2001. Vol. 7. P. 89–92.
33. Domotor A. Capsaicin-sensitive afferentation and human gastrointestinal tract: Doctoral (Ph.D) Dissertation. Science of Pharmacology Doctoral School “Optimalisation of drug”; Pecs, 2014. 66 p.
34. Szabo I.L., Czimmer J., Mozsik G. CELLULAR ENERGETICAL ACTIONS OF “CHEMICAL” AND “SURGICAL” VAGOTOMY IN GASTROINTESTINAL MUCOSAL DAMAGE AND PROTECTION: SIMILARITIES, DIFFERENCES AND SIGNIFICANCE FOR BRAIN-GUT FUNCTION // *Curr. Neuropharmacol.* 2016. Vol. 14. No. 8. P. 901–913. DOI: 10.2174/1570159X14666160719121725
35. Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н., Едемская М.А. НЕСТЕРОИДНЫЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ С ГАСТРОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ – МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ? // *Therapia.* 2015. No. 7/8. С. 51–53.
36. Qandil A.M. PRODRUGS OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDS), MORE THAN MEETS THE EYE: A CRITICAL REVIEW // *Int. J Mol Sci.* 2012. No. 13. P. 17244–17274. DOI: 10.3390/ijms131217244
37. Borhade N., Pathan A.R., Halder S., Karwa M., Dhiman M., Pamidiboina V., Gund M., Deshattiwar J.J., Mali S.V., Deshmukh N.J., Senthilkumar S.P., Gaikwad P., Tipparam S.G., Mudgal J., Dutta M.C., Burhan A.U., Thakre G., Sharma A., Deshpande S., Desai D.C., Dubash N.P., Jain A.K., Sharma S., Nemmani K.V., Satyam A. NO-NSAIDS. PART 3: NITRIC OXIDE-RELEASING PRODRUGS OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS // *Chem. Pharm. Bull.* 2012. No. 60 (4). P. 465–481. DOI: 10.1248/cpb.60.465

#### References

1. Shakhmatova O.O., Komarov A.L.. ACETILSALICILOVAYA KISLOTA POSLEDNIE NOVOSTI O DOZAH EFEKTIVNOSTI I BEZOPASNOSTI DLITELNOGO LECHENIYA [ACETYLSALICYLIC ACID. THE LATEST NEWS ABOUT DOSES, EFFICACY AND SAFETY OF LONG-TERM TREATMENT]. *Atmosfera. Novosti kardiologii [Atmosphere. Cardiology news]*. 2011. N 3. P.2-10. (In Russ.)
2. Shim Y. K., Kim N. NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG AND ASPIRIN-INDUCED PEPTIC ULCER DISEASE. *Korean J. Gastroenterol.* 2016. No. 67. P. 300-312. DOI: 10.4166/kjg.2016.67.6.300
3. Baigent C., Sudlow C., Collins R., Peto R. COLLABORATIVE META ANALYSIS OF RANDOMISED TRIALS OF ANTIPLATELET THERAPY FOR PREVENTION OF DEATH, MYOCARDIAL INFARCTION, AND STROKE IN HIGH RISK PATIENTS: ANTITHROMBOTIC TRIALISTS’ COLLABORATION. *British Medical Journal.* 2002. No. 324. P. 71-86. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71
4. Sung J.J., Lau J.Y., Ching J.Y., Wu J.C., Lee Y.T., Chiu P.W., Leung V.K., Wong V.W., Chan F.K. CONTINUATION OF LOW-DOSE ASPIRIN THERAPY IN PEPTIC ULCER BLEEDING. *Annals of Internal Medicine.* 2010. Vol. 152. No. 1. P. 1-10. DOI: 10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00179
5. Hladkykh F., Stepanyuk N. VINBORON PERSHIJ UKRAINSKIJ GASTROPROTEKTOR AGONIST VANILOIDNIH RECEPTORIV (TRPV1) [VINBORON: FIRST UKRAINIAN GASTROPROTECTOR – AGONIST VANILLOID RECEPTOR (TRPV1)]. *Farmakologiya ta likarska toksikologiya [Pharmacology and drug toxicology]*. 2016. No. 50 (5). P. 20-29. URL: [http://pharmtox-j.org.ua/webfm\\_send/523](http://pharmtox-j.org.ua/webfm_send/523) (In Ukr.)
6. Zufarov P.S., Yakubov A.V., Salaeva D.T. SRAVNITELNAYA OCENKA EFFEKTIVNOSTI OMEPRAZOLA I PANTOPRAZOLA PRI LECHENII GASTROPATII VYZVANNOJ NESTEROIDNYMI PROTIVOVOSPALITELNYMI SREDSTVAMI U BOLNYH REVMATOIDNYM ARTRITOM [COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF OMEPRAZOLE AND PANTOPRAZOLE IN THE TREATMENT OF GASTROPATHY CAUSED BY NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS]. *Likarska sprava [Likarska on the right]*. 2009. No. 3/4. P. 44-49. (In Ukr.)
7. Hladkykh F.V., Stepaniuk N.G. SUCHASNI SHLYAHI POSLABLENNYA ULCEROGENNOSTI NESTEROIDNIH PROTIZAPALNIH ZASOBIV DOSYAGNENNYA NEVIR SHEN PITANNYA TA SHLYAHI OPTIMIZACII [MODERN WAYS OF EASING ULCERATING NSAIDS: ACHIEVEMENT, OUTSTANDING ISSUES AND WAYS TO OPTIMIZE]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal [Zaporozhye Medical Journal]*. 2014. No. 2. P. 82-86. URL: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/25437/22932> (In Ukr.)
8. Giuliano C., Wilhelm S., Kale-Pradhan P. ARE PROTON PUMP INHIBITORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA? A META-ANALYSIS. *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* 2012. No. 5 (3). P. 337-344. DOI: 10.1586/ecp.12.20
9. Drepper M.D., Spahr L., Frossard J.L. CLOPIDOGREL AND PROTON PUMP INHIBITORS – WHERE DO WE STAND IN 2012? *World J. Gastroenterol.* 2012. No. 18 (18). P. 2161-2171. DOI: 10.3748/wjg.v18.i18.2161
10. Bezabeh S., Mackey A.C., Kluetz P., Jappar D., Korvick J. ACCUMULATING EVIDENCE FOR A DRUG-DRUG INTERACTION BETWEEN METHOTREXATE AND PROTON PUMP INHIBITORS. *Oncologist.* 2012. No. 17 (4). P. 550-554. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0431
11. Goldstein J.L., Cryer B. GASTROINTESTINAL INJURY ASSOCIATED WITH NSAID USE: A CASE STUDY AND REVIEW OF RISK FACTORS AND PREVENTATIVE STRATEGIES. *Drug, healthcare and patient safe-*

- ty. 2014. Vol. 7. P. 31-41. DOI: 10.2147/dhps.s71976
12. Pellicano R. GASTROINTESTINAL DAMAGE BY NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: UPDATED CLINICAL CONSIDERATIONS. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2014. No. 60 (4). P. 255-261.
  13. Garg A., Shoeb A., Moodahadu Subramanya L., Sharma A., Gandhi A., Akku S. AMTOLMETIN: A REAPPRAISAL OF NSAID WITH GASTROPROTECTION. *Hindawi Publishing Corporation. Arthritis*. 2016. Vol. 2016. Article ID 7103705. P 1-5. DOI: 10.1155/2016/7103705
  14. Holzer P. LOCAL EFFECTOR FUNCTIONS OF CAPSAICIN-SENSITIVE SENSORY NERVE ENDINGS: INVOLVEMENT OF TACHYKININS, CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE AND OTHER NEUROPEPTIDES. *Neuroscience*. 1988. No. 24. P. 739-768. DOI: 10.1016/0306-4522(88)90064-4
  15. Holzer P. NEURAL EMERGENCY SYSTEM IN THE STOMACH. *Gastroenterology*. 1998. No. 114. P. 823-839. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70597-9
  16. Holzer P. TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL (TRP) CHANNELS AS DRUG TARGETS FOR DISEASES OF THE DIGESTIVE SYSTEM. *Pharmacol. Ther.* 2011. No. 131 (1). P. 142-170. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.006
  17. Geppetti P., Trevisani M. ACTIVATION AND SENSITISATION OF THE VANILLOID RECEPTOR: ROLE IN GASTROINTESTINAL INFLAMMATION AND FUNCTION. *British Journal of Pharmacology*. 2004. No. 141. P. 1313-1320. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705768
  18. Berthoud H.R., Patterson L.M., Willing A.E., Mueller K., Neuhuber W.L. CAPSAICIN-RESISTANT VAGAL AFFERENT FIBERS IN THE RAT GASTROINTESTINAL TRACT: ANATOMICAL IDENTIFICATION AND FUNCTIONAL INTEGRITY. *Brain Res*. 1997. No. 746. P. 195-206.
  19. Mozsik G. CAPSAICIN AS A NEW ORALLY APPLICABLE GASTROPROTECTIVE AND THERAPEUTIC DRUG ALONE OR IN COMBINATION IN HUMAN HEALTHY SUBJECTS AND IN PATIENTS. *Prog. Drug. Res.* 2014. No. 68. P. 209-258. DOI: 10.1007/978-3-0348-0828-6\_9
  20. Osama A. Shaikh Omar, Hassan M. Bukhari, Naser A. ElSawy, Eslam A. Header EFFICACY OF CAPSICUM FRUTESCENS IN CURING THE PEPTIC ULCER. *International Journal of Pure and Applied Sciences and Technology*. 2013. No. 15 (1). P. 43-54.
  21. Mozsik G., Omar M.E. Abdel-Salam, Koji Takeuchi. CAPSAICIN – SENSITIVE NEURAL AFFERENTATION AND THE GASTROINTESTINAL TRACT: FROM BENCH TO BEDSIDE. Publisher: InTech, Croatia, 2014. 320 p. DOI: 10.5772/57289
  22. Katary M.A., Salahuddin A. GASTROPROTECTIVE EFFECT OF VANILLIN ON INDOMETHACIN-INDUCED GASTRIC ULCER IN RATS: PROTECTIVE PATHWAYS AND ANTI-SECRETORY MECHANISM. *Clin. Exp. Pharmacol.* 2017. No. 7. P. 232. DOI:10.4172/2161-1459.1000232
  23. Stepanuk N.G., Tomashevsky A.V., Stepanuk A.G., Koval V.S. HARAKTERISTIKA GASTROPROTEKTORNOI DII KORVITINU NA MODELI ASPIRINOVOI GASTROPATII [CHARACTERISTICS OF GASTROPROTECTIVE DNA CORVITIN ON THE MODEL OF ASPIRIN GASTROPATHY]. *Teoretichna i eksperimentalna medicina [Theoretical and Experimental Medicine]*. 2006. N 1. P. 70-73. (In Ukr.)
  24. Pauls F.N., Wick A.N., MacKay E.M. AN ASSAY METHOD FOR ANTIULCER SUBSTANCES. *Gastroenterology*. 1947. No. 8. P. 774-782.
  25. Shvarts G.Y., Syubaev R.D. Metodologicheskie rekomendacii po doklinicheskomu izucheniyu nesteroidnyh protivovospalitelnyh lekarstvennyh sredstv [Methodological recommendations on the preclinical study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs]. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Chast pervaya. Moskva: Grif i K [Guidelines for conducting pre-clinical studies of medicines. Part one. Moscow: Grif i K]. 2013. P. 746-758. (In Russ.)
  26. Stalnaya I.D., Garishvili T.G. Metod opredeleniya malonovogo dialdegida s pomoshchyu tiobarbiturovoj kisloty. Sovremennye metody v biohimii [Method for the determination of malonic dialdehyde with thiobarbituric acid. Modern methods in biochemistry]. Moskva: Medicina [Moscow: Medicine]. 1997. P. 66-68. (In Russ.)
  27. Korolyuk M.A. Ivanova L.I., Maiorova N.T., Tokarev K.E. METOD OPREDELENIYA AKTIVNOSTI KATALAZY [METHOD FOR DETERMINATION OF CATALASE ACTIVITY]. *Laboratornoe delo [Laboratory work]*. 1998. N 1. P. 16-18. (In Russ.)
  28. Levitsky A.P., Pochtar V.M., Makarenko O.A. ANTIOKSIDANTNO-PROOKSIDANTNIJ INDEKS SIROVATKI KROVI SHCHURIV Z EKSPERIMENTALNIM STOMATITOM I JOGO KOREKCIYA ZUBNIM ELIKSIRAMI [ANTIOXIDANT-PROOXIDANT SYNDROME OF BLOOD SERUM IN EXPERIMENTAL STOMATITIS AND YOIC ROOTING WITH DENTAL OPTICS]. *Odeskij medichnij zhurnal [Odesky meditsynny zhurnal]*. 2006. N 1. P. 22-25. (In Ukr.)
  29. Miranda K.M., Espey M.G., Wink D.A. A RAPID, SIMPLE SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR SIMULTANEOUS DETECTION OF NITRATE AND NITRITE. *Nitric Oxide*. 2001. Vol. 5. No. 1. P. 62-71. DOI: 10.1006/niox.2000.0319
  30. Green L.C., Waqner D.A., Glogowski J., Skipper P.L., Wishnok J.S., Tannenbaum S.R. ANALYSIS OF NITRATE, NITRITE AND [15N] NITRATE IN BIOLOGICAL FLUIDS. *Analyt. Biochem.* 1982. Vol. 126. P. 131-138. DOI: 10.1016/0003-2697(82)90118-X
  31. Zar J.H. Biostatistical analysis (5th ed.). Englewood Cliffs N.J.: Prentice-Hall, 2010. 751 p.
  32. Burdan F., Sek A., Burak B. LEVEL OF MALONDIALDEHYDE AFTER SHORT-TIME OMEPRAZOLE ADMINISTRATION. *Med. Sci. Monit.* 2001. Vol. 7. P. 89-92.
  33. Domotor A. Capsaicin-sensitive afferentation and human gastrointestinal tract: Doctoral (Ph.D) Dissertation. Science of Pharmacology Doctoral School "Optimalisation of drug"; Pecs, 2014. 66 p.

34. Szabo I.L., Czimmer J., Mozsik G. CELLULAR ENERGETICAL ACTIONS OF “CHEMICAL” AND “SURGICAL” VAGOTOMY IN GASTROINTESTINAL MUCOSAL DAMAGE AND PROTECTION: SIMILARITIES, DIFFERENCES AND SIGNIFICANCE FOR BRAIN-GUT FUNCTION. *Curr. Neuropharmacol.* 2016. Vol. 14. No. 8. P. 901-913. DOI: 10.2174/1570159X14666160719121725
35. Baryshnikova N.V., Belousova L.N., Edemskaya M.A. NESTEROIDNYJ PROTIVOVOSPALITELNYJ PREPARAT S GASTROPROTEKTORNYM DEJSTVIEM MIF ILI REALNOST? [NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS WITH GASTROPROTECTIVE ACTION – MYTH OR REALITY?] *Therapia [Therapia]*. 2014. N 16(12). P. 71-74. (In Ukr.)
36. Qandil A.M. PRODRUGS OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDS), MORE THAN MEETS THE EYE: A CRITICAL REVIEW. *Int. J Mol Sci.* 2012. No. 13. P. 17244-17274. DOI: 10.3390/ijms131217244
37. Borhade N., Pathan A.R., Halder S., Karwa M., Dhiman M., Pamidiboina V., Gund M., Deshattiwar J.J., Mali S.V., Deshmukh N.J., Senthilkumar S.P., Gaikwad P., Tipparam S.G., Mudgal J., Dutta M.C., Burhan A.U., Thakre G., Sharma A., Deshpande S., Desai D.C., Dubash N.P., Jain A.K., Sharma S., Nemmani K.V., Satyam A. NON-NSAIDS. PART 3: NITRIC OXIDE-RELEASING PRODRUGS OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS. *Chem. Pharm. Bull.* 2012. No. 60 (4). P. 465-481. DOI: 10.1248/cpb.60.465

**Конфликт интересов**

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

**Автор:**

**Гладких Фёдор Владимирович** – врач неотложной медицины отделения экстренной (неотложной) медицинской помощи коммунального предприятия «Казатинская центральная районная больница Казатинского районного Совета». Область научных интересов: поиск и изучение новых подходов к улучшению профиля безопасности и повышению эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, изучение механизмов антиульцерогенного действия препаратов с гастропротективной активностью; поиск и изучение химических соединений, пригодных для создания фармакокорректоров воспалительных и ишемических процессов; исследование путей повышения биодоступности лекарственных препаратов. E-mail: fedir.hladkykh@gmail.com.

ORCID: [orcid.org/0000-0001-7924-4048](http://orcid.org/0000-0001-7924-4048)

Researcher ID: [researcherid.com/rid/M-5709-2017](http://researcherid.com/rid/M-5709-2017)

SPIN-код РИНЦ: 2126-1563

ResearchGate: [researchgate.net/profile/Fedir\\_Hladkykh](http://researchgate.net/profile/Fedir_Hladkykh)

Hladkykh

НБУВ: [irbis-nbuv.gov.ua/ASUA/1261931](http://irbis-nbuv.gov.ua/ASUA/1261931)

Academia.edu: [independent.academia.edu/FedirHladkykh](http://independent.academia.edu/FedirHladkykh)

FedirHladkykh

**Autor:**

**Hladkykh Fedir Volodymyrovych** – doctor of emergency medicine of the Emergency Medical Aid Department of the Kazatin Central District Hospital of the Kazatinsky District Council. Research interests: search and study of new approaches for improving the safety profile and increasing the effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs; study of the mechanisms of anti-ulcerogenic effects of drugs with gastroprotective activity; search and study of chemical compounds suitable for the creation of pharmacocorrectors of inflammatory and ischemic processes; study ways to increase the bioavailability of drugs. E-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

ORCID: [orcid.org/0000-0001-7924-4048](http://orcid.org/0000-0001-7924-4048)

Researcher ID: [researcherid.com/rid/M-5709-2017](http://researcherid.com/rid/M-5709-2017)

SPIN-cod RINC: 2126-1563

ResearchGate: [researchgate.net/profile/Fedir\\_Hladkykh](http://researchgate.net/profile/Fedir_Hladkykh)

Hladkykh

NBUV: [irbis-nbuv.gov.ua/ASUA/1261931](http://irbis-nbuv.gov.ua/ASUA/1261931)

Academia.edu: [independent.academia.edu/FedirHladkykh](http://independent.academia.edu/FedirHladkykh)

FedirHladkykh

Поступила в редакцию: 25.05.2017

Принята к печати: 08.06.2017

Received: 25.05.2017

Adopted for printing: 08.06.2017