

Nghiên cứu tác dụng chống loét dạ dày của cao chiết cây bao tử [*Murdannia bracteata* (C.B.clarke) j.K.morton ex d.Y.Hong] trên thực nghiệm

RESEARCH ON ANTI-GASTRIC ULCER EFFECTS OF
[MURDANNIA BRACTEATA (C.B.CLARKE) J.K.MORTON EX D.Y.HONG]
EXTRACT IN EXPERIMENT

Lê Hồng Dương^{1,3}, Vũ Đức Lợi^{1,2}, Nguyễn Thục Anh²,
Nguyễn Thúc Thu Hương¹, Nguyễn Thị Vân Anh³

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

²Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam

³Trường Đại học Khoa học và Công Nghệ Hà Nội

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng chống loét dạ dày thực nghiệm của cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ phần trên mặt đất của cây Bao tử (MNC1).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tác dụng chống loét của MNC1 trên mô hình gây loét dạ dày bằng Indomethacin trên chuột cống trắng chủng Wistar.

Kết quả: Kết quả cho thấy MNC1 bảo vệ niêm mạc trên mô hình loét dạ dày do indomethacin gây ra ở chuột cống trắng. MNC1 làm giảm tỷ lệ chuột bị loét dạ dày so với nhóm mô hình, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Hơn nữa, MNC1 còn làm giảm có ý nghĩa thống kê các chỉ số loét và tỷ lệ ức chế loét ở chuột ($p<0,05$).

Kết luận: Cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ phần trên mặt đất của cây Bao tử liều 180mg cao/kg x 10 ngày liên tiếp có tác dụng ức chế loét 23,23% so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$). Ngoài ra, lô uống cao Bao tử còn làm giảm tổn thương trên đại thể và vi thể dạ dày chuột.

Từ khóa: Bao tử, *Murdannia bracteata*, tác dụng chống loét dạ dày.

SUMMARY

Objective: To evaluate the experimental anti-gastric ulcer effect of ethyl acetate fractionated extract of *Herba Murdanniae bracteatae* (MNC1).

Subjects and methods: Research the anti-gastric ulcer effect of MNC1 on the gastric ulcer model caused by indomethacin in Wistar white rats.

Results: The results showed that MNC1 protected mucosa on the gastric ulcer model caused by indomethacin in white rats. It insignificantly reduced the rate of rats with gastric ulcers compared to that of the model group ($p>0.05$). Moreover, it statistically significantly reduced the ulcer indexes and ulcer inhibition rate of rats ($p<0.05$).

Conclusions: Ethyl acetate fractionated extract from *Herba Murdanniae bracteatae* at a regimen dose of 180 mg/kg/day for 10 consecutive days has the remarkable effect of inhibiting ulcers by 23.23%

Tác giả liên hệ: Lê Hồng Dương

Số điện thoại: 0356128243

Email: lehngduong@gmail.com

Mã DOI: <https://doi.org/10.60117/vjmap.v54i01.273>

Ngày nhận bài: 14/11/2023

Ngày phản biện: 26/01/2024

Ngày chấp nhận đăng: 28/05/2024



compared to that of the model group ($p < 0.05$). In addition, *Herba Murdanniae bracteatae* extracts also reduce macroscopic and microscopic damages to rats' stomach.

Keywords: *Murdannia bracteata*, anti-gastric ulcer effects, Wistar rat.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Loét dạ dày là một bệnh khá phổ biến với tỷ lệ mắc bệnh chiếm từ 4 - 5% dân số toàn cầu [1]. Hiện nay bệnh có xu hướng trẻ hóa và ngày một gia tăng. Theo y học hiện đại, hiện đã có những nhóm thuốc điều trị theo nhiều cơ chế khác nhau như điều chỉnh nồng độ HCl, tác động lên yếu tố bảo vệ niêm mạc hay diệt *Helicobacter pylori*,... Mặc dù các thuốc tân dược cho hiệu quả điều trị tốt, tuy nhiên lại có các tác dụng phụ khi sử dụng như giảm chức năng sinh dục, rối loạn nhịp tim, thay đổi quá trình tạo máu, quá mẫn và chứng gynecomastia [2],[3]. Do đó, việc nghiên cứu và phát triển thuốc mới từ dược liệu sẽ mở ra một hướng mới trong điều trị viêm loét dạ dày, vẫn đảm bảo hiệu quả nhưng giúp giảm thiểu đáng kể các tác dụng không mong muốn.

Chi *Murdannia* được cho là chi lớn nhất thuộc họ Commelinaceae với khoảng 60 loài ở khắp thế giới có [4], đã được chứng minh có các tác dụng chống viêm và bảo vệ dạ dày. Trong đó, tác dụng chống viêm của loài *M. bracteata* đã được báo cáo lần đầu bởi Wang GJ và cộng sự. Các hợp chất bracteanolide A và B, cùng với isovitexin được phân lập từ *M. bracteata* có thể ức chế sản xuất NO trong các đại thực bào RAW ở chuột được kích thích bằng LPS [5]. Tuy vậy, các nghiên cứu về khả năng chống loét dạ dày của *M. bracteata* còn tương đối hạn chế. Do đó, chúng tôi lựa chọn nghiên cứu về tác dụng chống loét dạ dày trên in vivo của phân đoạn ethyl acetat từ loài *M. bracteata*.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ phần trên mặt đất của cây Bao tử (MNC1).

Quy trình chiết cao:

Mẫu cây Bao tử (2,0 kg) được ngâm chiết bằng dung môi EtOH 80% (3 lần, mỗi lần 10l), sử dụng thiết bị chiết siêu âm ở 40°C trong vòng 30 phút. Lọc các dịch chiết EtOH thu được qua giấy lọc, gộp dịch lọc và cất loại dung môi dưới áp suất giảm, thu được 180 g cao chiết tổng ethanol. Hoà cao tổng với 1l nước rồi chiết phân bố với các dung môi có độ phân cực tăng dần: n-hexan, ethyl acetat. Các dịch chiết n-hexan, EtOAc được cất loại dung môi dưới áp suất giảm để thu được phân đoạn tương ứng n-hexan (34,6 g), ethyl acetat (32,8 g). Sử dụng cao phân đoạn ethyl acetat để nghiên cứu độc tính và tác dụng chống loét dạ dày. Phân tán cao khô phân đoạn ethyl acetat này trong nước rồi dùng cho chuột uống theo liều thử như mô hình.

Động vật thí nghiệm

Chuột cống trắng chủng Wistar, cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng 180 - 220g được nuôi 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu trong điều kiện phòng thí nghiệm với đầy đủ thức ăn và nước uống tại Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu thực nghiệm, có đối chiếu với nhóm chứng.

Tác dụng chống loét dạ dày của các mẫu thử MNC1 được đánh giá trên mô hình gây loét dạ dày bằng uống indomethacin (INDO) liều duy nhất 40 mg/kg trên chuột cống trắng [6].

Cách tiến hành:

Chuột cống trắng được chia ngẫu nhiên thành 5 lô nghiên cứu, mỗi lô 11 con, với tỉ lệ được/cái như nhau ở mỗi lô.



- + Lô 1 (Chứng sinh học): Uống nước cất 10 ml/kg
- + Lô 2 (Mô hình): Uống nước cất 10 ml/kg + uống INDO.
- + Lô 3 (Misoprostol): Uống misoprostol 50 µg/kg + uống INDO
- + Lô 4 (MNC1 liều cao): Liều 360 mg cao/kg + uống INDO
- + Lô 5 (MNC1 liều thấp): Liều 180 mg cao/kg + uống INDO

Chuột ở các lô được uống thuốc thử hoặc nước cất liên tục trong thời gian 10 ngày. Tại ngày thứ 10 của nghiên cứu, sau 1 giờ uống thuốc, chuột ở các lô từ 2 đến 5 được uống INDO liều 40 mg/kg một lần duy nhất. Chuột được nhịn ăn 18 tiếng trước khi uống INDO. Sau 6 giờ kể từ khi uống INDO, tất cả các chuột được gây mê bằng chloral hydrat, mổ bụng, quan sát dạ dày để đánh giá kết quả. Tất cả chuột được đánh số mã hóa, nghiên cứu viên làm mù để không biết chuột ở lô nào, nhằm mục đích hạn chế sai số. Chuột được mổ bụng, bộc lộ dạ dày. Phần ống tiêu hóa từ thực quản (sát tâm vị) đến ruột non (cách môn vị 3 cm) được cắt riêng rẽ, mở dạ dày bằng kéo theo đường bờ cong lớn. Rửa sạch bằng nước muối

sinh lý, thấm bề mặt vết loét bằng formaldehyd 5%, cố định dạ dày trên tấm xốp bằng ghim.

Quan sát bằng kính lúp độ phóng đại 10 lần, đánh giá mức độ loét theo thang điểm của Raish M và cộng sự (2021) [7] như sau:

- + Dạ dày bình thường (Normal stomach): 0 điểm.
- + Sung huyết (Red coloration): 0,5 điểm.
- + Xuất huyết (Hemorrhagic spots): 1,0 điểm.
- + 1-5 loét nhỏ (1-5 small ulcers): 2,0 điểm.
- + Nhiều loét nhỏ (many small ulcers): 3,0 điểm.
- + Nhiều loét nhỏ và lớn (many small and large ulcers): 4,0 điểm.
- + Thủng dạ dày (stomach full of ulcers with perforations): 5,0 điểm.

Các chỉ số đánh giá:

- + Tỷ lệ chuột có loét dạ dày ở mỗi lô nghiên cứu.
- + Số lượng tổn thương dạ dày trung bình ở mỗi lô.
- + Chỉ số loét (Ulcer Index – UI) là điểm mức độ loét đại thể của mỗi lô. Phần trăm ức chế loét được tính theo công thức:

$$\% \text{ Ức chế loét} = \frac{((\text{UI mô hình} - \text{UI thuốc thử}) \times 100)}{(\text{UI mô hình})}$$

Thang điểm đánh giá tổn thương vi thể dạ dày

	Điểm 0	Điểm 1	Điểm 2	Điểm 3
Độ sâu của tổn thương trợt	Tế bào bình thường, không tổn thương trợt	Lên đến 1/3 độ dày niêm mạc	Lên đến 2/3 độ dày niêm mạc	Toàn bộ niêm mạc
Độ sâu của tổn thương loét	Tế bào bình thường, không tổn thương loét	Tổn thương giới hạn tại cơ niêm	Tổn thương vượt qua cơ niêm, giới hạn ở tầng dưới niêm mạc	Tổn thương loét sâu đến tầng cơ
Xuất huyết	Tế bào bình thường, không xuất huyết	Có thể quan sát được (< 2 mm)	Nhẹ (2-5 mm)	Nặng (> 5 mm)
Viêm	Tế bào bình thường, không viêm	Có thể quan sát được (< 2 mm)	Nhẹ (2-5 mm)	Nặng (> 5 mm)
Apoptosis	Tế bào bình thường, không apoptosis	Có thể quan sát được (< 2 mm)	Nhẹ (2-5 mm)	Nặng (> 5 mm)

Hình ảnh vi thể dạ dày của 30% số chuột cống trắng ở mỗi lô. Đánh giá mức độ tổn thương trên hình ảnh vi thể dạ dày theo thang điểm

của Simões S và cộng sự [8]. Điểm tổn thương vi thể được tính bằng tổng điểm của các tham số đánh giá, với điểm tối đa có thể là 15.



Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

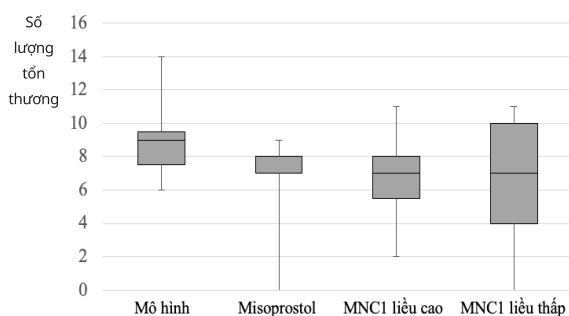
Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 và SPSS 22.0, sử dụng T-test thống kê. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đảm bảo vấn đề đạo đức trong nghiên cứu trên động vật thực nghiệm.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Ảnh hưởng của MNC1 đến số lượng tổn thương ở dạ dày



Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của MNC1 đến số lượng tổn thương ở dạ dày

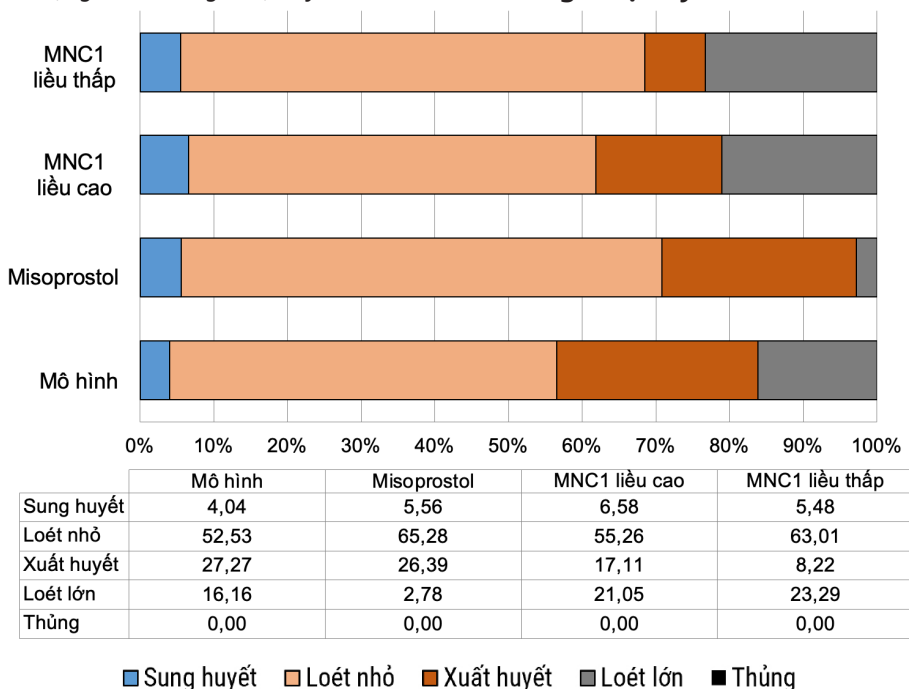
Lô mô hình: Số lượng tổn thương dao động chủ yếu trong khoảng 7-10. Lô uống misoprotol: Số lượng tổn thương dao động chủ yếu trong khoảng 7-8. Lô uống MNC1 liều cao: Số lượng tổn thương dao động chủ yếu trong khoảng 5-8. Lô uống MNC1 liều thấp: Số lượng tổn thương dao động chủ yếu trong khoảng 4-10.

Bảng 1. Ảnh hưởng của MNC1 đến số tổn thương trung bình ở dạ dày

Lô nghiên cứu	n	Tỷ lệ loét	Số tổn thương ($\bar{X} \pm SD$)
Lô 2: Mô hình	11	11/11	9,00 \pm 2,41
Lô 3: Misoprostol	11	10/11	6,55 \pm 2,88
Lô 4: MNC1 liều cao	11	11/11	6,91 \pm 2,84
Lô 5: MNC1 liều thấp	11	10/11	6,64 \pm 3,78

100% chuột ở lô mô hình có hình ảnh loét dạ dày. Misoprostol và MNC1 ở các mức liều nghiên cứu đều có xu hướng làm giảm số lượng tổn thương trung bình so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Ảnh hưởng của MNC1 đến mức độ tổn thương ở dạ dày



Biểu đồ 2. Ảnh hưởng của MNC1 đến mức độ tổn thương dạ dày trên quan sát đại thể



Không quan sát thấy tình trạng thủng dạ dày ở tất cả các lô nghiên cứu. Loại tổn thương chủ yếu được quan sát thấy ở các lô nghiên cứu là loét nhỏ. Các lô được điều trị trước bằng misoprostol và MNC1 đều có tỷ lệ loét nhỏ cao hơn so với lô mô hình. Loại tổn thương loét lớn gặp với tỷ lệ cao nhất ở lô MNC1 liều thấp (23,29%), sau đó giảm dần

MNC1 liều cao (21,05%) > lô mô hình (16,16%) > misoprostol (2,78%). Tổn thương xuất huyết có xu hướng giảm ở các lô uống MNC1, tỷ lệ xuất huyết thấp nhất ở lô MNC1 liều thấp (8,22%). Tổn thương loét lớn vẫn gặp với tỷ lệ cao ở các lô MNC1, chưa có sự cải thiện so với lô mô hình.

Chỉ số loét dạ dày ở các lô nghiên cứu

Bảng 2. Ảnh hưởng của MNC1 đến chỉ số loét dạ dày

Lô nghiên cứu (n=11)	Tỷ lệ loét	Chỉ số loét (UI)	% ức chế loét
Lô 2: Mô hình	11/11	4,50 ± 0,63	---
Lô 3: Misoprostol	10/11	3,18 ± 1,27**	29,29
Lô 4: MNC1 liều cao	11/11	3,86 ± 0,55	14,14
Lô 5: MNC1 liều thấp	10/11	3,45 ± 1,65*	23,23

* $p < 0,05$ so với lô mô hình ** $p < 0,01$ so với lô mô hình (Mann-Whitney U test)

Misoprostol làm giảm có ý nghĩa thống kê chỉ số loét so với lô mô hình ($p < 0,05$), tỷ lệ ức chế loét là 29,29%. MNC1 ở các mức liều nghiên cứu đều có xu hướng làm giảm chỉ số

loét so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ở các lô uống MNC1 liều thấp.

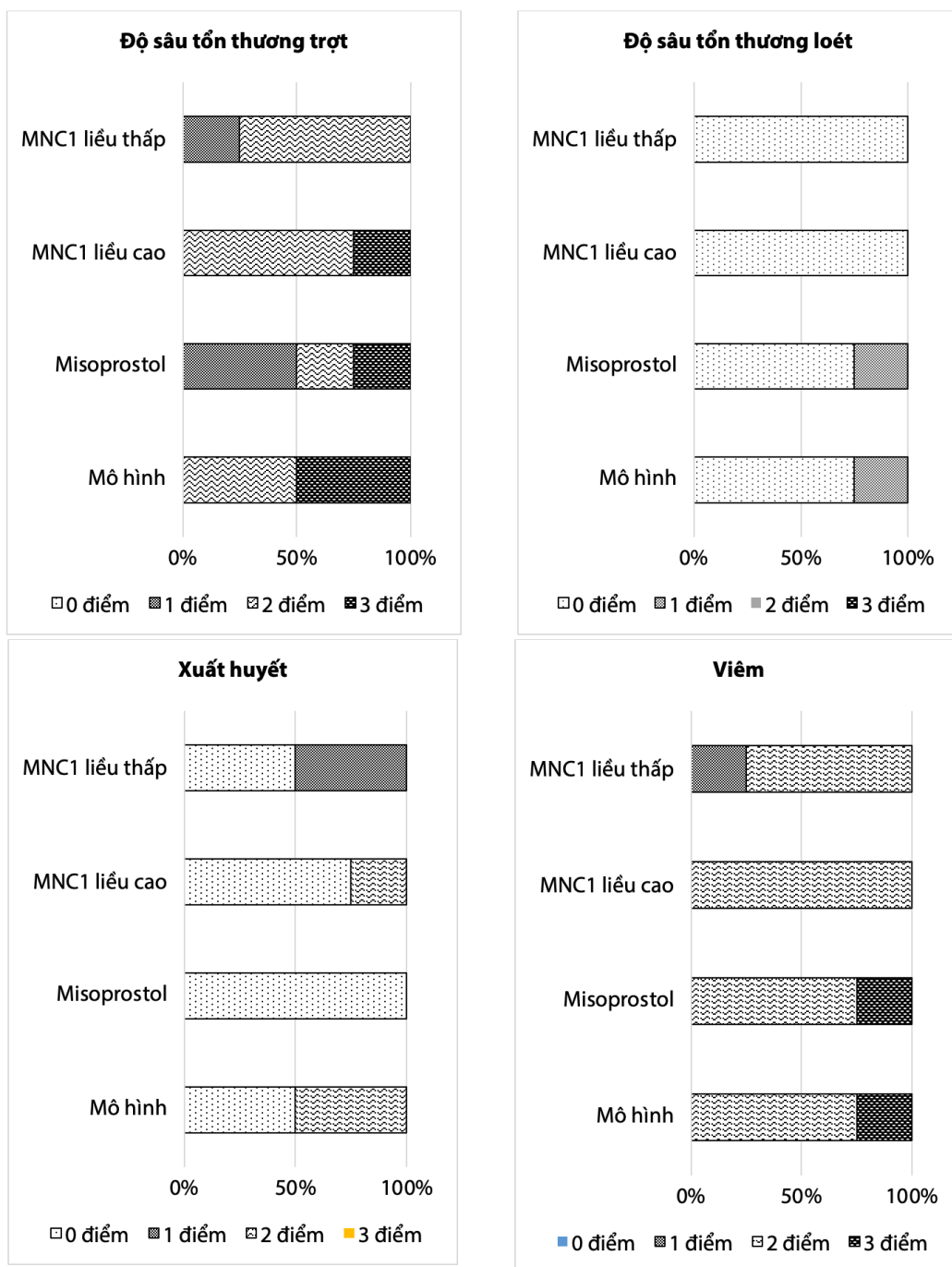
Bảng 3. Điểm đánh giá tổn thương vi thể dạ dày chuột

Lô	Tổng điểm vi thể				Tổng điểm trung bình
	Mẫu dung dịch 1	Mẫu dung dịch 2	Mẫu dung dịch 3	Mẫu dung dịch 4	
Chứng	0	0	0	0	0,00
Mô hình	7	6	6	5	6,00 ± 0,82
Misoprostol	4	6	3	4	4,25 ± 1,26
MNC1 liều cao	5	6	4	4	4,75 ± 0,96
MNC1 liều thấp	3	5	5	3	4,00 ± 1,15*

* $p < 0,05$ so với lô mô hình (Mann-Whitney U test)

Mức độ tổn thương có xu hướng cải thiện ở các lô uống misoprostol và MNC1, thể hiện ở điểm vi thể trung bình ở các lô được điều trị đều

thấp hơn so với lô mô hình không được dùng thuốc, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ở lô MNC1 liều thấp với $p < 0,05$.



Biểu đồ 3. Các thông số đánh giá trên hình ảnh vi thể

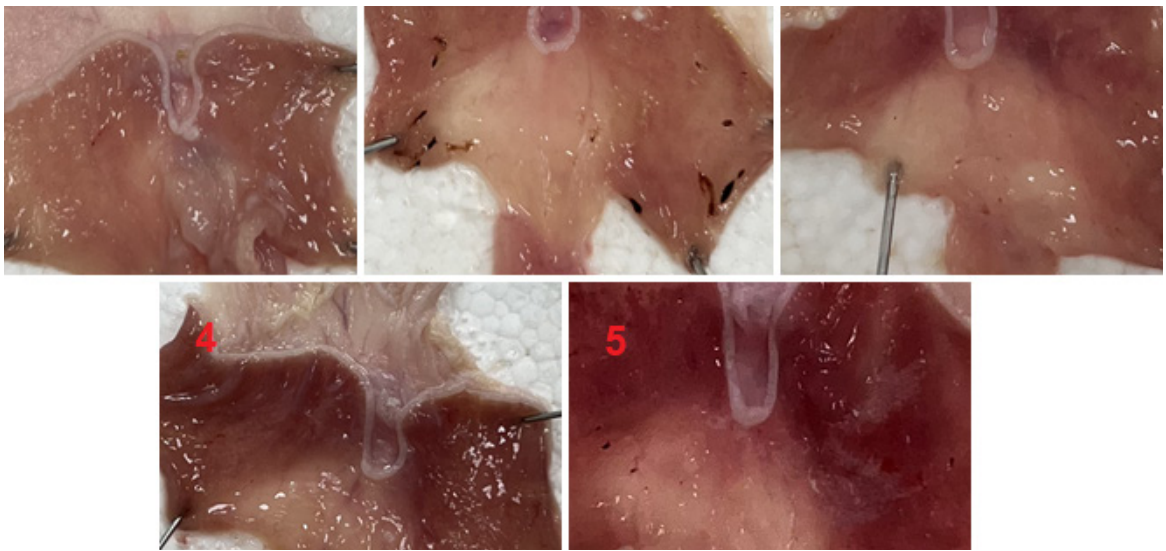
Độ sâu của tổn thương trượt: Mức độ trượt nặng được quan sát thấy ở lô mô hình với $\geq 50\%$ mẫu dạ dày có độ sâu tổn thương ở mức toàn bộ niêm mạc (3 điểm). Misoprostol có tác dụng làm giảm mức độ trượt với 50% mẫu dạ dày có hình ảnh trượt chỉ lên đến 1/3 độ dày

niêm mạc (1 điểm). Mức độ trượt có xu hướng nhẹ hơn ở các lô MNC1, với 3/4 số mẫu có hình ảnh trượt lên đến 2/3 độ dày niêm mạc (2 điểm), đặc biệt ở lô MNC1 liều thấp có 1/4 mẫu dạ dày có mức độ trượt chỉ lên đến 1/3 độ dày niêm mạc (1 điểm). Độ sâu của tổn

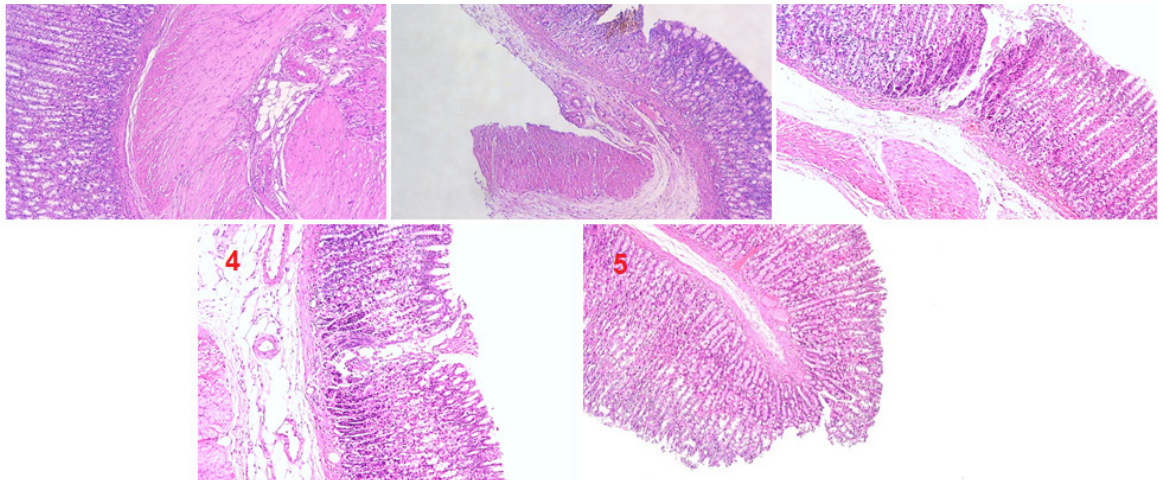


thương loét: Tổn thương loét ở các lô mô hình, misoprostol có mức độ tổn thương giới hạn tại cơ niêm (1 điểm). 100% mẫu dạ dày của các lô MNC1 không tổn thương loét (0 điểm). Xuất huyết: Tình trạng xuất huyết nhẹ (2 điểm) được quan sát thấy ở 50% mẫu dạ dày của các lô mô hình. Mức độ xuất huyết có xu hướng cải thiện ở các lô uống MNC1 với $\geq 50\%$ mẫu dạ dày của mỗi lô có hình ảnh tế bào bình thường, không xuất huyết; các mẫu dạ dày còn lại có hình ảnh xuất huyết tại chỗ

(2/4 mẫu dạ dày của lô MNC1 liều thấp) hoặc xuất huyết nhẹ (1/4 mẫu dạ dày của lô MNC1 liều cao). Viêm: Tất cả các mẫu dạ dày đều có tình trạng viêm, phần lớn có mức độ viêm nhẹ (2 điểm). Mức độ viêm nặng (3 điểm) được quan sát thấy ở 1/4 mẫu dạ dày ở các lô mô hình, misoprostol. Mức độ viêm nhẹ nhất được ghi nhận ở lô uống MNC1 liều thấp với 70% mẫu dạ dày có mức độ viêm nhẹ (2 điểm) và 25% mẫu dạ dày còn lại có mức độ viêm có thể quan sát được (1 điểm).



Hình ảnh 1. Hình ảnh dạ dày chuột ở từ lô 1-5



Hình ảnh 2. Hình ảnh vi phẫu dạ dày chuột ở từ lô 1-5



BÀN LUẬN

Việc sử dụng mô hình indomethacin - misoprostol để đánh giá tác dụng chống loét dạ dày trên chuột cũng đã được sử dụng trên nghiên cứu trước đây của Tan và cộng sự [9]. Indomethacin là thuốc được sử dụng rộng rãi để điều trị viêm, đau và sốt. Tuy nhiên, indomethacin thường gây loét dạ dày, cơ chế chính có liên quan đến sự ức chế cyclooxygenase (COX)-1, dẫn đến giảm tổng hợp PG ở niêm mạc dạ dày [10]. Từ kết quả thu được cho thấy, Indomethacin 40mg/kg gây loét dạ dày rõ rệt (lô mô hình) so với lô chứng sinh học với 100% chuột bị loét. Misoprostol là một chất tương tự prostaglandin E1 tổng hợp, được phát triển để phòng ngừa và điều trị loét dạ dày tá tràng vì đặc tính chống tiết acid và bảo vệ niêm mạc dạ dày [11]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, lô chuột uống misoprostol 50 µg/kg đã làm giảm mức độ loét rõ rệt so với chuột lô mô hình về tỉ lệ chuột có loét, chỉ số loét và phần trăm ức chế loét ($p < 0,05$). Khi sử dụng mẫu thử MNC1, tỉ lệ chuột có loét so với lô mô hình giảm nhẹ, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên, MNC1 còn làm giảm chỉ số loét và phần trăm ức chế loét, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tác dụng chống loét dạ dày của MNC1 có thể do tác dụng chống viêm đã được chứng minh từ nghiên cứu trước đây của Wang và cộng sự [5]. Ngoài ra, tác dụng chống loét dạ dày của MNC1 có thể là do tác dụng làm giảm tiết acid dịch vị hoặc khả năng tăng tiết chất nhầy bảo vệ dạ dày. Hiện tại, đây là nghiên cứu đầu tiên trên in vivo về tác dụng chống loét dạ dày từ loài *M. bracteata*.

KẾT LUẬN

Cao chiết phân đoạn ethyl acetat từ phần trên mặt đất của cây Bao tử liều 180mg cao/kg 10 ngày liên tiếp có tác dụng ức chế loét 23,23% so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Ngoài ra, lô uống cao Bao tử còn làm giảm tổn thương trên đại thể và vi thể dạ dày chuột

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi đề tài cấp Nhà nước, mã số: ĐTĐL.CN-27/21.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Djanaev GY, Askarov OO, et al.** Phytotherapy of gastric ulcer (Literature review). *Texas Journal of Medical Science*, 2022, 15, pp.51–59.
2. **Chanda S, Baravalia Y, et al.** Ethanol/HCl induced ulcer in rats and its antimicrobial potency. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 2011, 673, pp.679.
3. **Palle S, Kanakalatha A, et al.** Gastroprotective and antiulcer effects of *Celastrus paniculatus* seed oil against several gastric ulcer models in rats. *Journal of dietary supplements*, 2018, 15(4), pp.373-385.
4. **Pellegrini MOO, Faden RB, et al.** Taxonomic revision of Neotropical *Murdannia* Royle (Commelinaceae). *PhytoKeys*, 2016, 74, pp.35.
5. **Wang GJ, Chen SM, et al.** Selective inducible nitric oxide synthase suppression by new bracteanolides from *Murdannia bracteata*. *Journal of Ethnopharmacology*, 2007, 112(2), pp.221-227.
6. **Anurag Mishra, Sandeep Arora, et al.** Effect of *Feronia elephantum* (Corr) Fruit Pulp Extract on Indomethacin-induced Gastric Ulcer in Albino Rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2009, 8(6), pp.509-514.
7. **Raish M, Shahid M, et al.** Gastroprotective Effect of Sinapic Acid on Ethanol-Induced Gastric Ulcers in Rats: Involvement of Nrf2/HO-1 and NF-κB Signaling and Antiapoptotic Role. *Front Pharmacol*, 2021, 12, pp.622815.
8. **Simões S, Lopes R, et al.** Animal models of acute gastric mucosal injury: Macroscopic and microscopic evaluation. *Animal Model Exp Med*, 2019, 2(2), pp.121-126.
9. **Tan B, Chiranthan N, et al.** Gastroprotective effects of Pikad Tri-phol-sa-mut-than herbal remedy on multiple gastric ulcer models in rats. *Heliyon*, 2023, 9(8), e19297.
10. **Toktay E, Yayla M, et al.** The effects of dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) extract on indomethacin-induced stomach ulcer in rats. *Journal of Food Biochemistry*, 2022, 46(9), e14274.
11. **Watkinson G, Hopkins A, et al.** The therapeutic efficacy of misoprostol in peptic ulcer disease. *Postgraduate Medical Journal*, 1988, 64, pp.60-77.