

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013. Tib.17.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ПУЛАТОВА НАРГИЗА ИХСАНОВНА

**ЯРА КАСАЛЛИГИНИ ИККИНЧИ ҚАТОР СХЕМАЛАР БИЛАН
ДАВОЛАГАНДА АГРЕССИВ ВА ҲИМОЯ ОМИЛЛАРИНИНГ ЎЗARO
ТАЪСИРИ**

**14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2016

Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской диссертации
Content of the abstract of doctoral dissertation

Пулатова Наргиза Ихсановна Яра касаллигини иккинчи қатор схемалар билан даволаганда агрессив ва ҳимоя омилларининг ўзаро таъсири	3
Пулатова Наргиза Ихсановна Взаимоотношение агрессивно - протективных факторов при лечении язвенной болезни схемами терапии второй линии	25
Pulatova Nargiza Ikhsanovna Relationship disorders between aggressive and protective factors in the treatment of ulcer disease with schemes of second line therapy.....	47
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works	68

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013.Тib.17.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ПУЛАТОВА НАРГИЗА ИХСАНОВНА

**ЯРА КАСАЛЛИГИНИ ИККИНЧИ ҚАТОР СХЕМАЛАР БИЛАН
ДАВОЛАГАНДА АГРЕССИВ ВА ҲИМОЯ ОМИЛЛАРИНИНГ ЎЗARO
ТАЪСИРИ**

**14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2016

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/Б2014.5.Тіб435 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.tma.uz) ва “ZiyoNet” Ахборот таълим тармоғида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:	Якубов Абдужалол Вахобович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Чой Ки Дон тиббиёт фанлари доктори, профессор Сиротко Илья Иванович тиббиёт фанлари доктори, профессор Фозилов Абдуқаххор Вахидович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Чоннам миллий университети

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги 16.07.2013. Тіб.17.02. рақамли Илмий кенгашнинг 2016 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2 уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.)

Докторлик диссертацияси билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2 уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25).

Диссертация автореферати 2016 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2016 йил «__» _____ даги ____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев
Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

М.Ш. Каримов
Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д., профессор

А.Л. Алави
Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш ҳузуридаги илмий
семинар раиси, т.ф.д. профессор

КИРИШ (Докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жахонда сўнги йилларда клиник амалиётга яра касаллигини даволашни янги йўналишлари тадбиқ этилиши натижасида касалликнинг стабилизацияси, баъзи давлатларда эса касалланиш сонининг камайиши кузатилмоқда. Ушбу ўзгаришлар асосида *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ва унинг сурункали гастрит ҳамда яра касаллиги ривожланишидаги ўрни аниқланиши ётади. Дунёнинг турли давлатларида ўтказилган илмий тадқиқотлар шуни кўрсатадики, *H. pylori* 100% ҳолларда сурункали антрал гастрит, 95% ҳолларда дуоденал яралар ва 90% ҳолларда меъда ярасини келтириб чиқарувчи сабаб бўлиб ҳисобланади.

*H. pylori*нинг яра касаллиги ривожланиши айниқса, қайталанишидаги илмий жихатдан исботланган роли антимиқроб (хеликобактерга қарши) эрадикацион терапия зарурлигини кўрсатди. Даволашга бундай ёндашувнинг муҳим сабаблари бу касаллик қайталаниш сонининг камайиши, ремиссия даврининг узайиши ва яра касаллигининг асоратлари камайиши ҳисобланади¹. Яра касаллигини даволаш – бу яранинг чандиқланишига олиб келувчи, касаллик қайталанишини, асоратлар келиб чиқишини олдини олувчи эрадикацион терапиядир. *H. pylori*ни ташхислаш ва даволашнинг замонавий, исботланган тиббиёт талабларига жавоб берувчи усуллари Маастрихт шаҳрида бўлиб ўтган халқаро анжуманларнинг ҳужжатларида (1996, 2000, 2005, 2010 й. Маастрихт келишувлари) кўрсатилган. Илмий адабиётлар ва охириги йилларда олинган амалий тажрибалар шуни кўрсатадики, *H. pylori* эрадикацияси натижаларига микроорганизмлар штаммларининг резистентлиги салбий таъсир кўрсатмоқда. Дунёнинг етакчи илмий лабораторияларининг статистик маълумотларига кўра кларитромицин ва нитроимидазол ҳосилаларига чидамли штаммлар сони ортиб бормоқда². Резистентлик биринчи қатор схемаларининг самарадорлигини кескин пасайтиргани сабабли, иккинчи қатор схемаларига бўлган талаб ортиб бормоқда³. Эрадикацион фаоллиги исботланган иккинчи қатор тўрт компонентли схемалардан фойдаланиш зарурияти туғилмоқда.

Маълумки, яра касаллиги патогенезига маҳаллий «ҳимоя» ва «агрессив» омиллар ўртасида мувозанатнинг бузилиши, «агрессив» омиллар устунлиги ва «ҳимоя» омилларининг сусайиши сифатида қаралади. Лекин ҳал қилувчи ўрин аввало «агрессив» омиллар, биринчи навбатда ацидопептик ва инфекцион омил - *H. pylori*га қаратилган. Илмий адабиётлар таҳлили шуни кўрсатдики, яра касаллиги бор беморларни даволашда уч ва тўрт компо-

1- Lee Y.C., Chen T.H., Chiu H.M. et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention // *Gut*. – 2013. – Vol. 62. – P. 676–682.

2- Mégraud F., Bénéjat L., Ontsira Ngoyi E.N., Lehours P. Molecular Approaches to Identify *Helicobacter pylori* Antimicrobial Resistance. // *Gastroenterol Clin North Am*. – 2015. – Vol.44. (3). – P.577-596.

3- Olokoba A.B., Obateru O.A., Bojuwoye M.O. *Helicobacter pylori* eradication therapy: A review of current trends // *Niger Med. J*. – 2013. – Vol. 54, №1. – P.1-4.

нентли схемалар самарадорлиги фақатгина секрецияни камайтириш ва Н. pylori эрадикацияси жиҳатидан ўрганилган¹. Ярага қарши даво схемалари ва уларнинг компонентларининг цитопротекция омилларига таъсири деярли ўрганилмаган.

Т.Аракава² ва ҳаммуаллифларнинг фикрича, яра касаллигининг қайталаниш частотаси фақатгина Н. pylori эрадикациясига эмас, гастродуоденал соҳа шиллиқ қаватидаги цитопротекция ва регенерация жараёнларининг ҳолатига ҳам боғлиқ. Шиллиқ ишлаб чиқарилишининг камайиши ёки унинг таркибини сифат жиҳатдан ўзгариши яра хосил бўлиши сабабларидан бири ҳисобланади. Аммо, агрессия омили сифатида Н. pylori ва ҳимоя омили сифатида меъданинг шиллиқ ишлаб чиқариш вазифаси ўртасидаги ўзаро боғлиқлик ўрганилмай қолмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ-1652 сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорида белгиланган вазифаларни муайян даражада бажаришга мазкур диссертация тадқиқоти хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти республика фан ва технологиялари ривожланишининг №6 «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ ДИТД-9 «Инсон касалликлари профилактикаси, ташхиси, даволаш ва реабилитацияси янги технологияларини ишлаб чиқиш» лойиҳаси дорирасида амалга оширилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи. Яра касаллиги ривожланишида Н. pylorининг ўрнини аниқлаш, яра касаллигини даволаш учун тавсия этилган даво схемаларининг самарадорлигини ошириш, стандартлаштириш ва оптималлаштириш, янги даво схемаларини ишлаб чиқиш бўйича дунёнинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан Otto-von-Guericke University of Magdeburg (Германия), INSERM U853, Université Bordeaux Segalen (Франция), Adelaide and Meath Hospital (Ирландия), University of Nottingham (Буюк Британия), Spire Leeds Hospital (Буюк Британия), University of Bologna (Италия), Division of Applied Medicine, Aberdeen University (Буюк Британия), Medical Center Houston (Техас, АҚШ), Henry-Dunant Hospital (Греция), Erasmus MC University Medical Center (Нидерландия) томонидан илмий тадқиқотлари олиб борилмоқда.

Яра касаллиги мавжуд беморларни даволаш самарадорлигини ошириш юзасидан олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида қатор илмий ва амалий натижалар олинган, жумладан, Н. pylori инфекциясини даволашга аниқ курсатмалар белгилаб берилган, эрадикацион терапиянинг алгоритми ва

1- Циммерман Я.С. Гастроэнтерология: руководство. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 816 с.

2- Arakawa T., Watanabe T., Tanigawa T. et al. Quality of ulcer healing in gastrointestinal tract: Its pathophysiology and clinical relevance // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18 (35). – P. 4811-4822.

даво схемалари ишлаб чиқилган (European Helicobacter Study Group; Otto-von-Guericke University of Magdeburg, Германия) даволаш муддатини 10-14 кунгача узайтириш самарадорликни 5-10% ошириши исботланган (University of Firenze, Италия), протон помпаси ингибиторларининг юқори дозалари хавфсизлиги ва самарадорлиги исботланган (Hospital Universitario de La Princesa, Испания).

Бугунги кунда *H. pylori*нинг антибиотикларга сезувчанлигининг худудий жихатдан баҳолаш, маълум худуддаги сезувчанлик даражасига кўра даво схемаларини ишлаб чиқиш, ананавий эрадикацион терапия схемаларининг самарадорлиги пасаяётганлигини ҳисобга олиб янги даво схемаларини ишлаб чиқиш, эрадикацион терапиянинг ножўя таъсирларини камайтириш каби устивор йўналишларда илмий-тадқиқот ишлари олиб борилмоқда.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги йилларда эришилган ютуқларга қарамай яра касаллигини даволашда ўрганилиши лозим булган долзарб муаммолар мавжуд. Жумладан, учлик терапия компонентлари гастродуоденал соҳада ҳимоя механизмларига салбий таъсир этиши ҳақида маълумотлар пайдо бўлди. А.В. Кононовнинг¹ таъкидлашича, учлик эрадикацион терапия шиллиқ қаватда яра дефектлари репарациясини секинлашишига олиб келади. Сурункали гастритларни эрадикацион терапиясида апоптоз индекси ошиши кузатилади.

Яра касаллигини даволашда учлик терапия компонентлари омепразол, метронидазол ва кларитромицин шиллиқ барьер синтезини пасайтиради. Протон помпа ингибитори, кларитромицин ва метронидазолдан иборат учлик терапия регенератор жараёнларни секинлаштириши кўрсатиб берилган, бу эса ушбу схема компонентларининг агрессив ва ҳимоя омилларига салбий таъсири натижасида келиб чиқади (Паттахова М.Х., Якубов А.В., Саидова Ш.А.)².

Ҳозирги даврга қадар *H. pylori* ассоциацияси мавжуд бўлганда яранинг ривожланмаслиги ёки *H. pylori* аниқланмаганда яранинг мавжудлиги изоҳлаб берилмаган. Хеликобактер ассоциацияси мавжудлиги ва унинг йўқлигида ҳимоя омилларининг ўзгариши ўрганилмаган. Хеликобактерга қарши терапиянинг, айниқса, иккинчи қатор даво схемаларининг ульцерогенезнинг бошқа механизмларига таъсири ҳақида маълумотлар йўқ. Иккинчи қатор схемаларининг танлови эмперик равишда, фақатгина эрадикацион фаоллигига асосан амалга оширилмоқда, ушбу схемаларнинг бошқа этиопатогенетик омилларга таъсири эътибордан четда қолмоқда.

Юқорида келтирилган маълумотлардан келиб чиқиб, яра касаллигини

1-Канонов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно клеточные механизмы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – №3. – С. 12-16.

2-Паттахова М.Х., Якубов А.В., Саидова Ш.А. Эффективность некоторых производных нитроимидазола на ферментативные механизмы цитозащиты в слизистой желудка при экспериментальной язве // Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 5-й науч. междунар. конф. (Паттайя (Таиланд), 2008) // Современные наукоемкие технологии. – 2008. – №3. – С. 90.

даволашда иккинчи қатор препаратлари ва схемаларининг агрессив ва химоя омилларининг ўзаро ҳолатига таъсири замонавий гастроэнтерология ва клиник фармакологиянинг долзарб вазифаларидан бири ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг № 01.070070 «Турли патологик ҳолатлар ривожланишида патогенетик механизмлар ўзгаришининг ўзига хослиги ва оптимал фармакотерапия схемаларини ишлаб чиқиш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади иккинчи қатор схемалари ва уларнинг компонентларини гастродуоденал соҳада агрессив ва химоя омилларига таъсирини ўрганиш ва самарадорлигини баҳолашнинг илмий асосларини яратишдан иборат.

Мақсадга эришиш учун ишда қуйидаги **тадқиқот вазифалари** қўйилди:

меъда шиллиқ қаватидаги тажрибавий ярада (ТЯ) иккинчи қатор препаратлари ва схемаларининг эримайдиган гликопротеинлар (ЭГП) синтезига таъсирини қиёсий ўрганиш;

меъда яраси тажрибавий моделида иккинчи қатор препаратлари ва схемаларининг фаол шиллиқ ишлаб чиқарувчи хужайралар ҳолатига нисбатан фармакодинамик эффектини аниқлаш;

тажрибавий яра моделида иккинчи қатор препаратлари ва схемалари қўлланилганда NO - ҳосил бўлиш ва анаэроб гликолиз кўрсаткичлари динамикасини баҳолаш;

иккинчи қатор препаратлари ва схемаларининг меъда шиллиқ қаватидаги монооксигеназ система (МОС) ферментлари фаоллигига нисбатан фармакодинамик эффектларини ўрганиш;

тажрибада меъда шиллиқ қаватида иккинчи қатор препаратлари ва схемаларининг липидларнинг перекисли оксидланиш (ЛПО) тезлигига таъсирини қиёсий жиҳатдан ўрганиш;

ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги (ЎИБИЯК) бор беморларда хеликобактер ассоциацияси борлигига боғлиқ равишда цитопротекция ва регенератор жараёнларнинг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш;

ЎИБИЯК бор беморларда қиёсий равишда иккинчи қатор квадритерапия схемаларининг айрим клинко-лаборатор кўрсаткичларга таъсирини ўрганиш.

Тадқиқотнинг объекти. Тадқиқотнинг тажрибавий қисми 156 та оқ, аралаш популяциядаги эркак жинсли каламушларда ўтказилган. Клиник текширувлар 98 та ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги хуруж даврида стационарга келтирилган беморларда олиб борилган.

Тадқиқотнинг предмети – 156 та каламуш меъдасидан олинган шиллиқ қават, 98 та яра касаллиги бор беморлар меъдасидан олинган биоптатлар, меъда шираси.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда тажрибавий, умум қабул қилинган клиник, биокимёвий, гистологик, морфологик, инструментал, статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор меъда қиёсий йўналишда меъда шиллиқ қаватидаги тажрибавий ярада иккинчи қатор препаратлари ва схемаларининг агрессив ва химоя омилларига таъсир этувчи фармакодинамик эффе́ктлари исботланган;

илк бор омепразол, де-нол, амоксициллин, тетрациклиндан иборат квадритерапия ва омепразол, амоксициллин, тетрациклиндан иборат учлик терапия схемалари қўлланилганда препаратларнинг ўзаро ижобий таъсири ҳамда, омепразол, де-нол, тетрациклин, метронидазолдан иборат квадритерапия ва омепразол, амоксициллин, фуразолидондан иборат учлик терапиянинг агрессия ва химоя омилларига салбий таъсири аниқланган;

илк бор беморларда цитопротекция ва регенератор жараёнларнинг ўзига ҳослиги хеликобактер ассоциациясига боғлиқлиги аниқланган;

илк бор хеликобактер инфекцияси мавжуд беморларда шиллиқ қават синтезининг бузилиши фукоза миқдорининг камайиши билан, регенератор жараёнларнинг бузилиши эса боғланган оксипролин етишмовчилиги билан характерланиши ва касалликнинг оғирлик даражасига боғлиқлиги исботланган;

илк бор касалликнинг қайталаниш частотаси ва *H. pylori* мавжудлигини аниқлашнинг диагностик меъзонлари тавсия қилинган;

илк бор омепразол, де-нол, амоксициллин, тетрациклиндан иборат иккинчи қатор стандарт квадритерапия схемаси химоя шиллиқ қавати синтези ва регенерациянинг бузилган механизмларига самарали таъсир кўрсатиши натижасида яранинг чандикланиш кўрсаткичини ошириши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари. Диссертация ишининг амалий ахамияти шундан иборатки, иккинчи қатор терапияси препаратларидан омепразол, метронидазол, фуразолидон шиллиқ қават синтезини сусайтириши, тетрациклин ва амоксициллин эса таъсир этмаслиги, де-нол фаол шиллиқ ишлаб чиқарувчи ҳужайралар сонини ошириб, шиллиқ қават синтезини стимуллаши кўрсатилган;

иккинчи қатор препаратлари ва схемаларининг турлича таъсири монооксигеназ тизим ферментлари фаоллигига омепразол, метронидазол, фуразолидоннинг ингибирловчи таъсири, тетрациклин ва амоксициллиннинг инертлиги, ҳамда де-нолнинг индуктив таъсирига асосланган. Кўрсатилган бузилишларни коррекциялаш мақсадида омепразол, де-нол, амоксициллин, тетрациклиндан иборат иккинчи қатор квадритерапияни қўллаш мақсадга мувофиқлиги, бу ҳолда бошқа схемалар самарасизлиги асослаб берилган;

омепразол, метронидазол ва фуразолидон NO синтезини ингибирлайди, ҳамда тўқима гипоксиясини оширади, тетрациклин ва амоксициллин бу механизмларга таъсир кўрсатмайди, де-нол эса коррекциялайди. Иккинчи қатор препаратлари ва схемалари оксидланиш жараёнларига ҳам аналогик равишда таъсир кўрсатиши аниқланган;

омепразол, де-нол, амоксициллин, тетрациклиндан иборат иккинчи қатор квадритерапия NO ҳосил бўлиш ва перекисли оксидланиш жараёнларининг бузилган механизмларини эффе́ктив коорекциялайди. Бошқа схемалар

самарасиздир;

хеликобактер ассоциацияси мавжуд ЎИБИЯК бор беморларда гастродуоденал соҳада химоя механизмларининг сусайиши фукоза ва боғланган оксипролин танқислигига асосланган бўлиб, бу касалликнинг оғирлик даражасига боғлиқлиги кўрсатиб берилди. Аниқланган ўзига ҳослик *H. pylori* бўлмаган беморларга ҳос эмас;

иккинча қатор стандарт квадритерапия схемалари клиник симптомлар динамикаси ва *H. pylori* эрадикациясига бир хил таъсир этади. Лекин, омепразол, де-нол, амоксициллин, тетрациклиндан иборат квадритерапия химоя механизмларини кучайтириш мақсадида энг самарали ҳисобланади.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган объектив клиник, инструментал, гистологик, биохимик текширув натижалари статистик усуллар асосида тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотдан олинган натижалар яра касаллигини даволашда иккинчи қатор препаратлари ва схемаларининг гастродуоденал соҳада агрессив ва химоя омилларига таъсирининг ўзига ҳос томонлари ҳақидаги назарий ва амалий билимларни тўлдиради. Хеликобактер ассоциацияси бўлган яра касаллигини даволашда таркибида омепразол ва метронидазол, ҳамда омепразол ва фуразолидон бўлган иккинчи қатор учлик ва квадритерапия схемаларини қўллаш мақсадга мувофиқ эмас.

Иккинчи қатор стандарт схемаларини танлашда омепразол, де-нол, амоксициллин, тетрациклиндан иборат квадритерапия ва омепразол, амоксициллин, тетрациклиндан иборат учлик терапия тавсия этилади. Яра касаллигини даволашда агрессив ва химоя омилларининг бузилган ўзаро таъсирини коррекциялаш мақсадида омепразол, де-нол, метронидазол, тетрациклиндан иборат квадритерапия ҳамда омепразол, амоксициллин, фуразолидондан иборат учлик терапияни қўллаш мақсадга мувофиқ эмас. Хеликобактер ассоциацияси мавжуд яра касаллиги бор беморларда шиллик қаватнинг шикастланиши фукоза етишмовчилиги билан, регенератор жараёнларнинг бузилиши эса боғланган оксипролиннинг етишмовчилиги билан тавсифланади. Фукоза ва боғланган оксипролин етишмовчилиги касалликнинг оғирлик даражасига боғлиқ бўлиб, касалликнинг даражаси ва қайталаниш частотасини аниқлашда диагностик меъзан сифатида фойдаланиш мумкин. *H. pylori* ассоциацияси бўлмаган ҳолатларда шиллик қават шикастланиши ЭГПларнинг барча фракцияларини камайиши билан намоён бўлади, боғланган оксипролин эса деярли ўзгармайди. Олинган маълумотлар *H. pylori* ассоциацияси бор ёки йўқлигини аниқлаш учун хизмат қилиши мумкин.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тадқиқот натижалари асосида ишлаб чиқилган «Меъда ва ўн икки бармоқли ичак яра касаллигини даволашга замонавий ёндашув» услубий қўлланмаси соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент тиббиёт академияси 1-клиникаси, Республика ихтисослашган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказига тадбиқ этилган. (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни

сақлаш вазирлигининг 11.01.2016 йилдаги 84-3/34-сонли хулосаси) Бунда амалий шифокорларга Маастрихт III келишувида тавсия этилган иккинчи қатор схемалардан самарадорлиги юқорисини танлаш имкони пайдо бўлди, тавсия этилган даво схемасининг тиббий самарадорлиги 18 фоизга юқорилиги аниқланди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот иши натижалари анжуманларда ва съездларда, жумладан: «Ёш олимлар кунлари» илмий-амалий анжумани (Тошкент 2012); «Терапевтик касалликларнинг долзарб муаммолари» илмий-амалий анжумани (Тошкент 2012); «Санкт-Петербург-Гастро-2012» халқаро Славян-Болтиқ илмий форуми; «Вопросы медицины: теория и практика» халқаро сиртки илмий-амалий анжумани (Новосибирск 2012); «Актуальные вопросы медицины» II халқаро илмий-амалий анжумани (Баку 2013); «Ички касалликларнинг долзарб муаммолари» Ўзбекистон терапевтларининг VI съезди (Тошкент 2013); «Общественные и гуманитарные науки в современном мире» халқаро илмий-амалий анжумани (Махачкала 2014); ТТА клиник фармакология, даволаш факультетининг факультет ва госпитал терапия ҳамда тиббий-профилактика факультетининг ички касалликлар, УАШ II ва эндокринология, фармакология кафедралари иштирокида кафедралараро мажлиси кенгашида (19.06.2014); ТТА илмий кенгаши қошидаги илмий семинар йиғилишида (01.06.2015) маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация 199 саҳифа матнда ифодаланган материаллари бўйича жаъми 26 та илмий нашр жумладан, 15 та мақола, 10 та тезис, 1та методик тавсиянома мавжуд. Шу жумладан 11 та мақола ЎзР ОАК томонидан тавсия этилган илмий журналларда чоп этилган, бундан ташқари 2 та мақола илмий-амалий конференция материаллари тўпламида чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, адабиётлар шарҳи, материал ва методлар, тадқиқот натижаларига бағишланган 5 та боб, муҳокама, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати, 185 саҳифадан иборат матндан иборат. Диссертация иши 27 та расм ва 32 та жадвал билан бойитилган. Фойдаланилган адабиётлар рўйхати 359 та манбаани ўз ичига олиб, улардан 155 таси рус, 204 таси инглиз тилида.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари ёритиб берилган, натижаларнинг илмий янгилиги ва илмий-амалий аҳамияти, ишнинг муҳокамаси ва нашр этилганлиги, диссертация ишининг ҳажми ва тузилиши тўғрисидаги маълумотлар баён этилган.

Диссертациянинг биринчи боби - «**Яра касаллигининг этопатогенези ва эрадикацион терапияга замонавий ёндашув**»да яра касаллигининг этиопатогенезига замонавий қарашлар, даво схемаларининг танлови ҳолати,

уларнинг ушбу паталогияда патогенетик йўлларга таъсири, эрадикация схемаларининг устунликлари ва камчиликлари ва улардан кутилаётган натижалар хақида баён қилинган.

Диссертациянинг иккинчи боби - «**Яра касаллигини даволашда тажрибавий ва клиник материални ўрганиш ва баҳолаш**»да клиник ва экспериментал материални умумий характеристикаси, лаборатор ва инструментал текшириш усуллари ёритилган.

Экспериментал текширувлар икки серияда 156 та оқ, аралаш популяциядаги, массаси 150-190 г эркак каламушларда амалга оширилган. Биокимёвий текширувлар ҳар бир серияда 13 гуруҳда, ҳар бир гуруҳда 6 тадан каламушда амалга оширилган.

Тажрибавий яра модели В.А. Вертелкин усули, И.А. Лосев ва хаммуаллифлар модификациясида ҳосил қилинган. Жониворлар қуйидаги гуруҳларга бўлинган: 1- гуруҳ интакт; 2- гуруҳ тажрибавий яра (ТЯ); 3- гуруҳ ТЯ чақирилган ва Н₂О қабул қилган жониворлар (даволанмаган); 4- гуруҳ ТЯ+омепразол; 5- гуруҳ ТЯ+ де-нол; 6- гуруҳ ТЯ+ метронидазол; 7- гуруҳ ТЯ+ тетрациклин; 8- гуруҳ ТЯ+ фуразолидон; 9- гуруҳ ТЯ+ амоксициллин; 10- гуруҳ ТЯ+ омепразол+ де-нол+ амоксициллин+ тетрациклин; 11- гуруҳ ТЯ+ омепразол+ де-нол+ тетрациклин+ метронидазол; 12-гуруҳ ТЯ+ омепразол+ амоксициллин+ тетрациклин; 13-гуруҳ – ТЯ+ омепразол+ амоксициллин+ фуразолидон.

Препаратлар 10 кун давомида, сувли суспензия кўринишида перорал йўл билан қуйидаги дозаларда юборилган: омепразол –50 мг/кг, де-нол –10 мг/кг, метронидазол –50 мг/кг, тетрациклин –50 мг/кг, фуразолидон – 100 мг/кг, амоксициллин – 40 мг/кг. Даволаш учун 4 та иккинчи қатор даво схемасидан фойдаланилиган: учинчи Маастрихт келишувида тавсия этилган омепразол, де-нол, амоксициллин, тетрациклин ва омепразол, де-нол, тетрациклин, метронидазолдан иборат 2 та квадритерапия схемаси, ҳамда 2010 йил 5 мартда гастроэнтерологларнинг 10-съездида қабул қилинган 4-Москва келишуви томонидан тавсия этилган омепразол, амоксициллин, тетрациклин ва омепразол, метронидазол, фуразолидондан иборат 2 та учлик схема.

Жониворларда меъда шиллиқ қаватининг ҳолати, NO ҳосил қилиш тизими ва анаэроб гликолиз кўрсаткичлари, липидлар пероксидацияси тезлиги ва МОС ҳолати ўрганилди.

Экспериментал текширувларнинг биринчи сериясида меъда антрал қисмида фаол шиллиқ ишлаб чиқарувчи хужайралар сони ва меъда шиллиқ қавати суспензиясида эрмайдиган гликопротеинларнинг углеводли хамда оксилли фракциялари текширилди.

Шиллиқ ишлаб чиқарувчи хужайраларни санаш учун гликопротеинларни гистохимик йўл билан аниқлаш усулидан фойдаланилди (ШИК-реакция), хужайралар сони стандарт кўрув майдонида умумий хужайралар сонини санаш орқали аниқланди.

Сиал кислоталар миқдори Л.И. Линевич (1962) усулида, фукоза П.Д. Рабинович ва бошқ. (1979) усулида, умумий оксил миқдори О.Н. Lowгу ва бошқ. (1951) усулида аниқланди.

Тажрибавий текширувларнинг иккинчи сериясида меъда шиллик қаватида моннооксигеназ тизим ферментларининг фаоллиги, NO – ҳосил бўлиши ва анаэроб гликолиз ҳолати, липидлар перекисли оксидланиш махсулотлари миқдори ва тезлиги ўрганилди. Барча текширувлар меъда шиллик қавати гомогенатининг микросомал-цитозол фракциясида амалга оширилди.

Меъда тўқимаси гомогенатининг чўкма усти фракциясида Р. Попов (1973) усулида амидопирин-N-деметилаза фаоллиги аниқланди. Микросомал НАДФ-N-цитохром-с-редуктаза фаоллиги С.Н. Williams (1951) усулида баҳоланди, натижалар нмоль /мин/мг бирликда белгиланди.

Меъда шиллик қаватида NO ҳосил бўлиши микросомал фракцияда унинг махсулотлари нитрат ва нитритларни аниқлаш (Green L.C. et al., 1982) орқали баҳоланди. L-аргинин аминокислотаси миқдори меъда тўқимаси гомогенатининг чўкма усти фракциясида А. Steven ва бошқ. (1988) усулида аниқланди. NO-синтаза маркери – НАДФ-N-диафараза V.T. Норе ва бошқ. усули, А.С. Комарин ва бошқ. (2001) модификациясида аниқланди.

Сут кислотаси миқдори И.С. Балоховский, Ю.В. Наточин (1997) усулида ўрганилди.

Чўкма усти фракциясида малондиальдегид (МДА) миқдори Л.И. Андреева ва бошқ. (1988) усулида аниқланди. Микросомалар мембранасида спонтан ва инициирланган липидлар перекисли оксидланиш тезлиги Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков (1975) усулида ўрганилди.

Тадқиқотнинг клиник қисми Тошкент тиббиёт академияси 1- клиникаси гастроэнтерология бўлимида ўтказилди. Кузатув остида ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги хуруж давридаги 18 дан 50 ёшгача бўлган 98 та бемор бўлди, улардан 54 таси эркак ва 44 таси аёл. ЎИБИЯК хуруж даври ташхиси шикоятлар, анамнез, объектив кўрик ва ЭГДФС натижаларига асосан қўйилди.

Яра анамнези 6 ойдан 15 йилгача бўлган муддатни ташкил этди. 35 та беморда (35,7%) касаллик қайталаниши мавсумга боғлиқ холда 1 йилда 1 мартагача эканлиги аниқланди. И.И. Дегтярева (2004) таснифига биноан, ушбу беморларда касалликнинг кечиши енгил даражага тўғри келди. 53 та беморда (54,1%) касаллик қайталанишини 1 йилда 2 марта бўлган (ўрта оғир даража). 10 та беморда эса (10,2%) касаллик хуружи 1 йилда 3 ва ундан ортиқ марта бўлган (оғир даража).

Беморлар уч гуруҳга бўлинди. 37 та яра касаллиги бор 1-гуруҳ беморлар омепразол, де-нол, амоксициллин ва тетрациклиндан иборат стандарт иккинчи қатор квадритерапия схемаси билан даволанди. 35 бемордан иборат 2-гуруҳга бошқа иккинчи қатор квадритерапия схемаси омепразол, де-нол, тетрациклин ва метронидазол берилди. Препаратлар стандарт дозаларда буюрилди: омепразол – 20 мг дан 1 суткада 2 марта 10 кун, сўнгра 20 мг дан 1 кунда 1 маҳал 18 кун давомида, де-нол –120 мг дан суткасига 4 марта, метронидазол – 500 мг дан суткасига 2 марта, тетрациклин –500 мг дан суткасига 4 марта, амоксициллин – 1000 мг дан суткасига 2 марта. Барча антибактериал препаратлар 10 кун давомида берилди. Клинико-лаборатор

кўтсаткичлар бундан ташқари *H. pylori* ассоциацияси бўлмаган яра касаллиги бор 26 та бемордан иборат 3-гурухда ҳам текширилди. Ушбу беморларга омепразол – 20 мг дан 1 суткада 2 марта 10 кун, сўнгра 20 мг дан 1 кунда 1 маҳал 18 кун давомида берилди.

Қўлланилган квадритерапия схемалари ва монотерапиянинг самарадорлигини клиник симптомлар динамикаси, меъда ширасида эримайдиган шиллиқ гел (ЭШГ) ва унинг фракциялари, оксипролин фракциялари миқдори, *H. pylori* эрадикацияси ва чандикланиш частотасига кўра баҳоланди.

Эпигастрал соҳада оғрик, жиғилдон қайнаши каби кўп учровчи клиник симптомлар динамикасини кунлар бўйича кузатув варақасида қуйидагича қайд этиб борилди: яққол (++), ўртача яққол (+), клиник симптом йўқлиги (0).

ЭШГ миқдори А.А. Фишер ва бошқ. (1989) усулида аниқланди. ЭШГ фракциялари (фукоза, сиал кислота, умумий оксил) юқорида келтирилган усуллар орқали аниқланди.

Эркин ва боғланган оксипролин миқдори Т.К. Осадчук ва бошқ. (1982) усулида баҳоланди.

H. pylori ассоциацияси ва унинг эрадикацияси даволашдан аввал Л.Г. Баженов (1994) усулида модификацияланган уреаз тест орқали ва 4 хафтадан кейин уреаз тест ҳамда меъда шиллиқ қавати сутрмасида бактерияни аниқлашга асосланган цитологик усул орқали ўрганилди. (Кишкун А.А. 2002).

ЭГДФС “Olimpus” (Япония) фирмаси эндоскопида бемор келганда ва даволашнинг 28 суткасида ўтказилди.

Олинган маълумотларга Microsoft Office Excel стандарт программалар пакети ёрдамида статистик ишлов берилди. Статистик аҳамиятли кўрсаткич деб $P < 0,05$ кўрсаткич қабул қилинди.

Диссертациянинг учинчи боби - **«Тажрибавий ярада айрим иккинчи қатор препаратлари ва схемаларининг меъда шиллиқ қавати ҳолатига таъсирини баҳолаш»**да тажрибавий ярани даволашда иккинчи қатор компонентлари ва схемалари қўллаганда меъда шиллиқ қаватида ЭГП фракциялари миқдори ва фаол шиллиқ ишлаб чиқарувчи хужайралар сони ҳақида маълумотлар келтирилган.

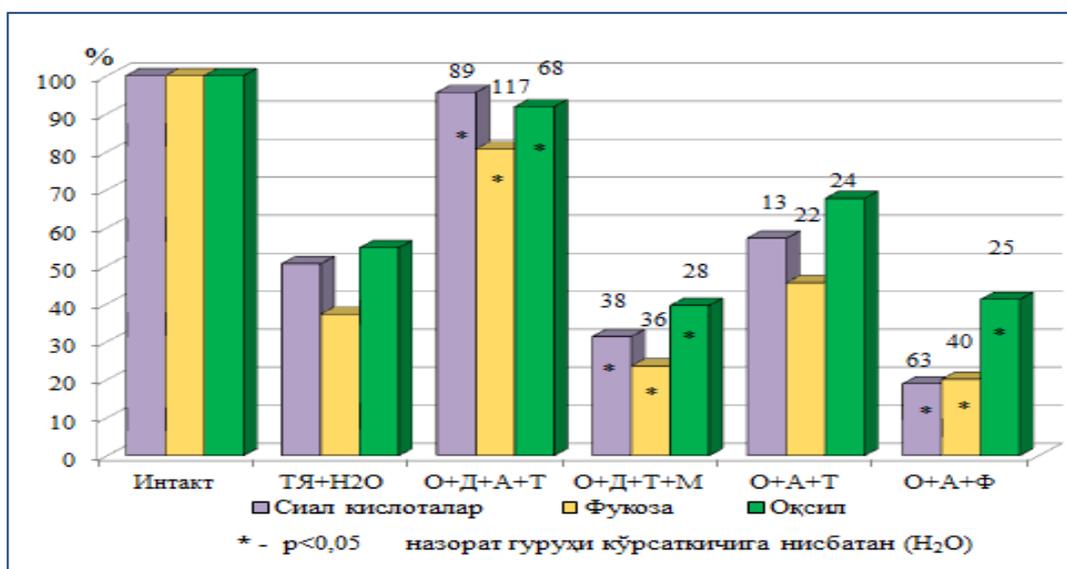
Ўтказилган текширувлар шуни кўрсатдики, иккинчи қатор препаратлари меъда шиллиқ қаватига турлича фармакологик таъсир кўрсатади. Омепразол, метронидазол ва фуразолидон ҳимоя шиллиқ барьер синтезини камайтиради. Омепразол билан даволаганда сиал кислоталар, фукоза ва оксил миқдори камаяди. ЭГП фракциялари йиғиндиси назорат гуруҳига нисбатан 33,0% га камайди. Метронидазол ва фуразолидон билан даволанган гуруҳларда ЭГП миқдори омепразол гуруҳига нисбатан кўпроқ пасайди. Де-нол меъда шиллиқ қаватига стимуловчи таъсир кўрсатди. Ушбу гуруҳдаги жониворларда сиал кислоталар миқдори 63,2% га, фукоза – 72,9% га, умумий оксил – 50,8% га ошди. Тетрациклин ва амоксициллин билан даволаганда ҳимоя шиллиқ

барьер синтези ошишига моиллик аниқланди, бироқ олинган натижалар статистик ишончсиз бўлиб чиқди.

Биз ўрганаётган препаратларнинг фармакодинамик таъсирлари меъда шиллик қаватида фаол шиллик ишлаб чиқарувчи хужайралар сони ўрганилганда ҳам тасдиқланди.

Омепразол, метронидазол ва фуразолидон билан даволанган жониворлар гуруҳларида меъда шиллик қаватида шиллик ишлаб чиқарувчи хужайралар сони камайиши кузатилди. Тетрациклин ва амоксициллин гуруҳида хужайралар сони ўзгармади, де-нол гуруҳида эса ушбу хужайралар сони ошиши кузатилди.

Омепразол, де-нол, амоксициллин ва тетрациклиндан иборат квадритерапия қўлланилганда ЭГП миқдори ва шиллик ишлаб чиқарувчи хужайралар сони ошгани аниқланди. Таркибида омепразол, де-нол, тетрациклин ва метронидазол бўлган квадритерапия шиллик барьер химоя механизмларига салбий таъсир кўрсатди (1-расм).



1-расм. Тажрибавий ярани иккинчи қатор учлик ва квадритерапия схемалари билан даволаганда меъда шиллик қаватида ЭГП фракциялари миқдори
1-расмга изох: ТЯ-тажрибавий яра; О- омепразол; Д- де-нол; А-амоксициллин;
Т- тетрациклин; М-метронидазол; Ф-фуразолидон.

Бу гуруҳда сиал кислоталар миқдори 38,0% га, фукоза – 36,5% га, умумий оқсил – 27,8% га камайди, шиллик ишлаб чиқарувчи хужайралар сони 32,1% га камайди.

Омепразол, амоксициллин ва фуразолидондан таркиб топган учлик терапия ҳам салбий таъсирга эга эканлиги аниқланди. Омепразол, амоксициллин ва тетрациклиндан иборат учлик схема эса эримайдиган гликопротеинлар ва шиллик ишлаб чиқарувчи хужайралар сонига деярли таъсир қилмади.

Тўртинчи боб «Меъда шиллик қаватидаги тажрибавий ярада иккинчи қатор препаратлари ва схемаларининг МОС ферментлари

фаоллигига фармакодинамик таъсири»да ўрганилаётан препаратлар ва схемаларининг меъда шиллик қаватида амидопирин-N-деметилаза ва НАДФ-Н-цитохром-с-редуктаза фаоллигига нисбатан фармакодинамик таъсирлари баён қилинган.

Тадқиқотлар кўрсатишича, тажрибавий ярада амидопирин-N-деметилаза фаоллиги 2 мартагача, НАДФ-Н-цитохром-с-редуктаза фаоллиги 2,4 марта пасаяди. Омепразол, метронидазол ва фуразолидон МОС ферментлари фаоллигига ингибирловчи таъсир кўрсатади. Омепразол билан даволанган жониворлар гуруҳида амидопирин-N-деметилаза фаоллиги 39,0% га пасайди, НАДФ-Н-цитохром-с-редуктаза фаоллиги эса 40,5% га пасайди. Амидопирин-N-деметилаза фаоллиги метронидазол гуруҳида 57,9% га, фуразолидон гуруҳида 45,3% га пасайиши кузатилди. Иккала гуруҳда ҳам НАДФ-Н-цитохром-с-редуктаза фаоллиги деярли аналогик пасайиши аниқланди. Амоксициллин ва тетрациклин берилган гуруҳларда МОС ферментлари фаоллиги ўзгариши кузатилмади. Де-нол гуруҳида эса амидопирин-N-деметилаза фаоллиги 41,0% га, НАДФ-Н-цитохром-с-редуктаза фаоллиги эса – 23,7% га ошди.

Шуни эътиборга олиш керакки, биз ўрганган препаратларнинг МОС ферментлари ҳолатига таъсири ҳақидаги маълумотлар ушбу тизимнинг ҳимоя шиллик барьер синтезидаги ўзига хос ролини тасдиқлайди.

Шу нарса аниқландики, омепразол, де-нол, амоксициллин ва тетрациклиндан иборат квадритерапия қўлланилганда омепразолнинг ингибирловчи таъсири юзага чиқмайди, де-нолнинг индуктив таъсири эса потенцирланади. Омепразол, де-нол, тетрациклин ва метронидазолдан иборат квадритерапия қўлланилганда де-нолнинг индуктив фармакодинамик таъсири юзага чиқмайди, омепразол ва метронидазолнинг ингибирловчи таъсири эса кучаяди. Омепразол, амоксициллин ва тетрациклиндан таркиб топган учлик терапия МОС ферментлари фаоллигига нисбатан инертдир. Бошқа учлик терапия схемаси омепразол, амоксициллин ва фуразолидон қўлланилганда омепразол ва фуразолидоннинг ингибирловчи фармакодинамик эффекти аддитив ўзаро таъсир кўринишида кучаяди.

Диссертациянинг бешинчи боби - **«Меъда шиллик қаватидаги тажрибавий ярада иккинчи қатор препаратлари ва стандарт схемаларининг NO ҳосил бўлиш тизими ва анаэроб гликолиз кўрсаткичларига фармакодинамик таъсирини баҳолаш»**да турли иккинчи қатор препаратлари ва схемалари қўлланилганда NO ҳосил бўлиш тизимидаги ўзгаришлар ва уларнинг коррекцияси, анаэроб метаболизм даражасини натижалари ўрганилган.

Маълумки, гастродуоденал соҳа шиллик қаватида ҳужайравий ҳимоя омилларидан бири бу NO дир. NO- ҳосил бўлиш тизимининг етарлича фаолият юритмаслиги ульцерогенезнинг муҳим патологик механизмларидан бири ҳисобланади.

Текширувлар шуни кўрсатадики, тажрибавий ярада NO маҳсулотлари миқдори деярли 3 марта камаяди, сут кислота миқдори эса 2,5 марта ошади. Бу L-аргинин миқдорини 2,1 марта, НАДФ-Н-диафораза фаоллигининг 1,8

марта камайиши билан бирга кечади. Ушбу натижалардан маълумки, тажрибавий ярада L-аргинин азот оксиди тизимининг дисфункцияси патогенетик механизмларидан бири субстрат L-аргининнинг етишмовчилиги ва НАДФ·Н-диафорица фаоллигининг пасайиши ҳисобланади, бунинг натижасида эса NO ҳосил бўлишининг камайиши билан микроциркуляциянинг бузилиши, тўқима гипоксияси ҳамда, сут кислотаси миқдорининг ортишига олиб келади.

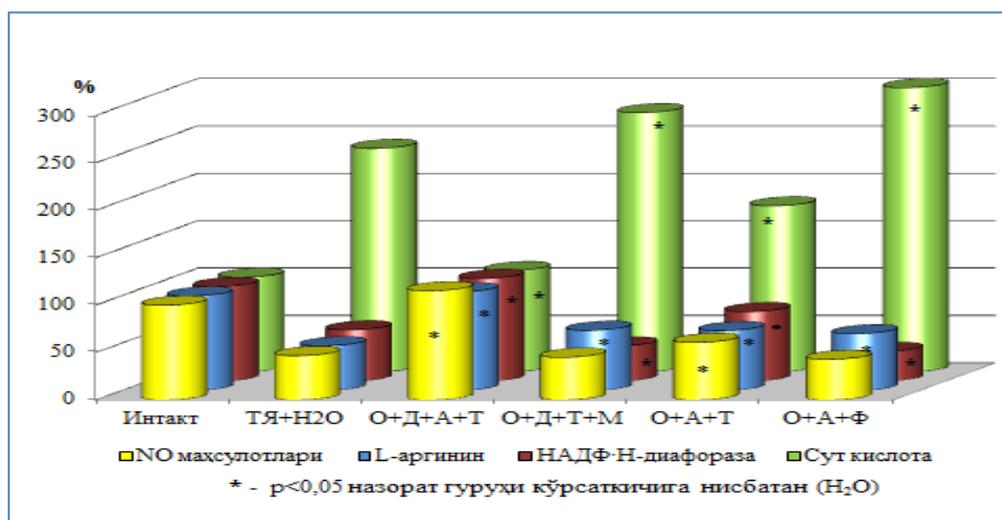
Жониворларни омепразол билан даволаганда NO маҳсулотлари миқдори ўзгармади, сут кислота миқдори эса 27,5% га камайди. Шу билан бирга, L-аргинин миқдори 35,0% га ошди, НАДФ·Н-диафорица фаоллиги эса 35,0% га пасайди.

Бу натижалар шуни кўрсатадики, омепразол қўлланилганда NO ҳосил бўлиш тизимида дисбаланс келиб чиқади, бу NO субстрати миқдорининг ошиши ва НАДФ·Н-диафорица фаоллигининг пасайиши билан кечади. Натижада ҳосил бўлган NO миқдори ўзгармайди ва пастлигича қолади. Демак, омепразол тўқима гипоксиясига бошқа механизмлар билан таъсир этади, бу сут кислотасининг миқдорини ишонарли камайиши билан тасдиқланади.

Де-нол билан даволаганда NO маҳсулотлари миқдори 84,1% га, на L-аргинин – 81,2% га, НАДФ·Н-диафорица фаоллиги – 49,6%га ошди. Сут кислотасининг миқдори солиштирув гуруҳига нисбатан 43,5% га камайди.

Метронидазол ва фуразолидон қўлланилганда NO маҳсулотлари ва сут кислота миқдорининг ишонарли ошиши кузатилди. Шу билан бирга меъда шиллик қаватида L-аргинин миқдори ўзгармади. Ушбу гуруҳларда НАДФ·Н-диафорица фаоллиги 24,6% ва 35,8% га пасайди.

Омепразол, де-нол, тетрациклин, метронидазолдан иборат квадритерапия омепразол, амоксициллин, фуразолидондан иборат учлик терапия билан даволаганда шиллик қаватда NO маҳсулотлари миқдори ўзгармади, аммо L-аргинин миқдори ишонарли ошди (2-расм).



2-расм. Иккинчи қатор учлик ва квадритерапия схемаларининг меъда шиллик қаватида NO ҳосил бўлиш ҳолати ва анаэроб гликолизга таъсири

Олинган натижалардан шуни хулоса қилса бўладики, омепразолни де-нол, амоксициллин, тетрациклин билан ҳамда, омепразолни амоксициллин, тетрациклин билан комбинирланган ҳолда қўллаганда унинг NO ҳосил бўлишининг асосий механизмларига ингибирловчи таъсири юзага чиқмайди.

Омепразолнинг метронидазол билан комбинациясида (омепразол+ де-нол + тетрациклин + метронидазол) ва омепразолнинг фуразолидон билан комбинациясида (омепразол + амоксициллин + фуразолидон) омепразол, метронидазол ва фуразолидоннинг ингибирловчи таъсирлари фармакодинамик синергизм кўринишида юзага чиқади.

Бундан ташқари сут кислота миқдорининг ишонарли ошиши ва НАДФ·Н-диафораза фаоллигининг пасайиши кузатилди.

Диссертациянинг олтинчи боби **«Иккинчи қатор препаратлари ва схемаларининг меъда шиллиқ қаватида липидлар пероксидациясига таъсири»**да тажрибавий ярада меъда шиллиқ қаватидаги хужайралар эндоплазматик ретикулумида липидлар пероксидацияси ҳолатига иккинчи қатор препаратлари ва схемаларининг таъсири ёритилган.

Ўтказилган текширувлар шуни кўрсатдики, омепразол ЛПО ҳолатига прооксидант таъсир кўрсатади. Бунда, НАДФ·Нга боғлиқ ЛПО тезлиги (НБП) 34,5% га, аскорбанга боғлиқ ЛПО (АБП) 42,1% га ошди. Метронидазол ва фуразолидон қўлланилганда ҳам деярли шундай таъсир кузатилди. Де-нол антиоксидант таъсир кўрсатди. Бу гуруҳда МДА миқдори 26,3% га, НБП ва АБП тезлиги 41,2% ва 41,4% га камайди. Тетрациклин ва амоксициллин гуруҳида олинган натижалар солиштирув гуруҳига нисбатан ишонарсиз фарққа эга бўлди.

Препаратларни комбинация ҳолида қўллаганимизда уларнинг фармакодинамик эффектлари бироз ўзгарди. Омепразол, де-нол, амоксициллин, тетрациклинли квадритерапия антиоксидант таъсир кўрсатди. Ушбу гуруҳда МДА миқдори 36,6%, НБП тезлиги 49,3%, АБП тезлиги 48,0% га ишанарли пасайди.

Жониворларни омепразол, де-нол, тетрациклин, метронидазолдан иборат квадритерапия билан даволаганда омепразол ва метронидазолнинг прооксидант таъсири юзага чиқди. Бу гуруҳда МДА миқдори 34,6% га, НБП ва АБП тезлиги 42,6% ва 53,7% га ошди.

Омепразол, амоксициллин, фуразолидонли учлик терапияда ҳам прооксидант эффект намоён бўлди. МДА миқдори ва НБП ҳамда АБП тезлиги солиштирув гуруҳига нисбатан ишонарли ошди.

Омепразол, амоксициллин, тетрациклиндан иборат учлик терапияда ҳам омепразолнинг прооксидант таъсири юзага чиқмади ва бу комбинация антиоксидант эффект кўрсатди.

Таъкидлаш лозимки, касаллик патогенезининг ва этиопатогенетик терапиянинг таъирининг айрим томонларини экспериментал текширувларда ўрганиб бўлмайди. Шу билан бирга агрессив ва протектив омилларнинг ўзаро таъсирини хеликобактер ассоциацияси бор ёки йўқлигига боғлиқ равишда аниқлаш мумкин эмас. Антихеликобактер терапиянинг турли схемалари ва хеликобактер ассоциацияси йўқлигида монотерапия

қўлланилганда клиник симптомлар динамикасини ўрганишнинг иложи йўқ. Клиник текширувларда *H. pylori* эрадикациясида ёки *H. pylori* йўқлигида протон помпа ингибиторлари билан монотерапия қўлланилганда клинко-лаборатор кўрсаткичларни баҳолаш алоҳида қизиқиш уйғотди.

Еттичи боб «**Ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги мавжуд беморларда хеликобактер ассоциациясига боғлиқ равишда гастродуоденал соҳа шиллик қаватида ҳимоя механизмларининг айрим кўрсаткичлари. Иккинчи қатор кватрителирапия схемаларининг клинко-лаборатор кўрсаткичларга таъсирини ўрганиш**» ҳимоя шиллик қаватидаги бузилишлар ва регенератор жараёнлар бузилишларининг ўзига ҳос томонларини аниқлаш учун ЭШГ ва унинг фракциялари, оксипролин ва унинг фракциялари *H. pylori* ассоциациясига боғлиқ равишда, ҳамда касаллик оғирлик даражасига боғлиқ равишда ўрганилган.

Ўтказилган текширувлар шуни кўрсатдики, ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги бор ва *H. pylori* топилган беморларда шиллик қаватда ва регенерация жараёнларида *H. pylori* салбий бўлган беморларга нисбатан чуқур ўзгаришлар бўлади. *H. pylori* ассоциацияси бор бўлганда меъда ширасида ЭШГ миқдори 113,3% га, оксипролиннинг эркин қисми 64,7% га ошди, боғланган оксипролин эса 46,5% га камайди. ЎИБИЯК *H. pylori* ассоциацияси бўлмаган беморларда бу ўзгаришлар сустроқ намоён бўлди.

ЭШГ фракцияларининг нисбати ўзгариши *H. pylori* ассоциацияси бор ёки йўқлигига боғлиқ равишда ўзига ҳос фарқли томонларга эга эканлиги аниқланди.

Хеликобактер ассоциацияси бор беморларда фукоза миқдори 53,3% га камайди сиал кислоталар ва оқсил миқдори эса солиштирув гуруҳидан деярли фарқ қилмади.

H. pylori аниқланмаган беморларда эса ЭШГнини барча фракциялари бир маромда камайди: сиал кислоталар миқдори 39,1% га, фукоза 39,9% га, оқсил 39,5% га камайди.

Аниқланган ўзгаришлар шуни кўрсатадики, хеликобактер ассоциацияси бўлганда яра касаллиги бор беморларда гастродуоденал соҳадаги ўзгаришлар асосий углеводли компонент – фукоза етишмовчилиги билат характерланади. Бу бир қанча механизмларга асосланган бўлиши мумкин. Балки, фукоза асосий углеводли компонент сифатида *H. pylori* учун озуқа муҳити ҳисобланади. Яна бир бошқа механизм бўлиб фукозани парчаловчи ферментнинг ишлаб чиқарилишини ҳисоблаш мумкин.

Маълумки, касаллик оғирлик даражасини рецидивланиш частотаси белгилаб беради. Шиллик қават ҳолати ва регенерация жараёнларининг бузилишини касаллик оғирлик даражасига боғлиқ равишда ўрганиш шуни кўрсатдики, хеликобактер ассоциацияси бор беморларда ЭШГ нинг меъда ширасидаги миқдори касаллик даражаси билан яққол боғлиқ. Енгил даражада ЭШГ 72,2% га, ўрта оғир даражада 118,7% га, оғир даражада 168,1% га ошди. Хеликобактер ассоциацияси бўлмаган ЎИБИЯК бор беморларда бундай боғлиқлик аниқланмади. Енгил даражада ҳам ўрта оғир даражада ҳам ЭШГ деярли бир хил ва хеликобактер ассоциацияси бор беморларга нисбатан

камроқ ошиши аниқланди. Шуниси ахамиятлики, хеликобактер ассоциацияси бор бўлган яра касаллиги билан касалланган беморларнинг кўпчилигида (59,7%) ўрта оғир даража бўлса, *H. pylori* булмаган беморларнинг кўп қисмида (61,5%) енгил даража аниқланди.

ЭШГ фракцияларини ўрганилганда аниқланишича, хеликобактер ассоциацияси бор беморларда фукоза миқдорининг камайиши касаллик оғирлик даражасига боғлиқ бўлади. Ушбу гуруҳда касаллик даражасидан қатъий назар сиал кислоталар ва оксил миқдори ўзгармай қолди.

ЎИБИЯК *H. pylori* ассоциацияси бўлмаган турли оғирлик даражаларидаги беморларда ЭШГ фракциялари ўрганилганда ЭШГнинг барча фракцияларининг камайиши аниқланди ва бу касаллик даражасига боғлиқ бўлмади.

H. pylori ассоциацияси бор беморларда оксипролин фракциялари миқдори кўрилганда етилган коллаген синтези учун зарур булган боғланган оксипролин миқдори касаллик оғирлик даражасига боғлиқ равишда камайиши аниқланди, шу билан бирга боғланмаган оксипролин миқдори ишонарли юқорилигича қолди.

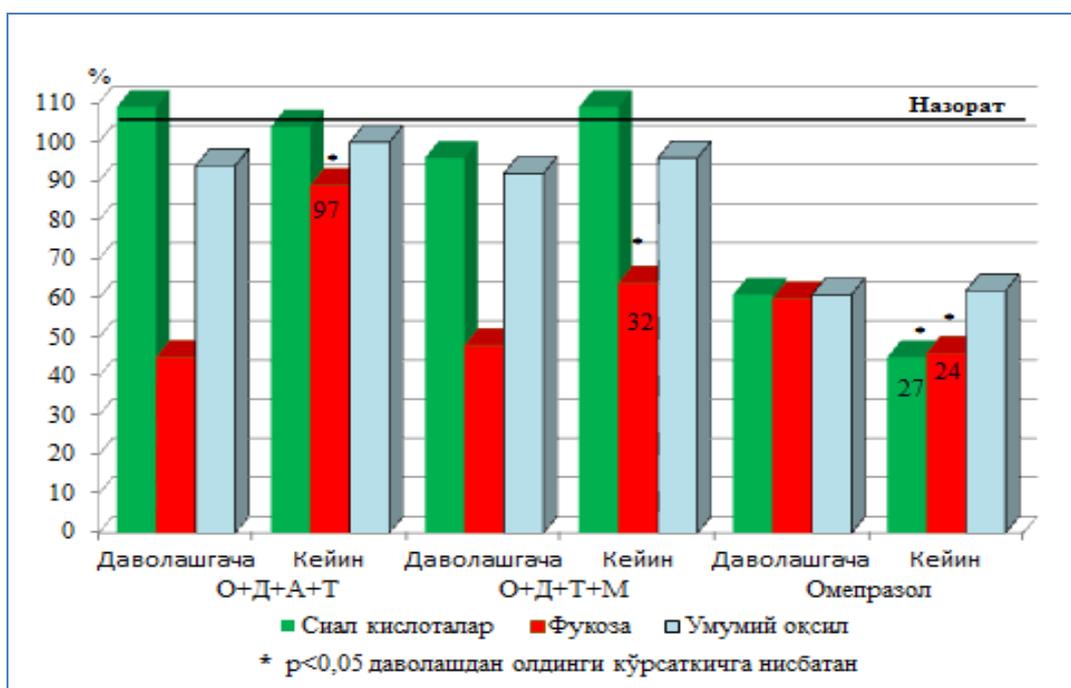
H. pylori ассоциацияси бўлмаган беморларда етилган коллаген синтези жараёни сусайиши касаллик оғирлик даражасига боғлиқ бўлмади. Енгил даражадаги беморларда боғланмаган оксипролин миқдори 3,1% га ошди, боғланган оксипролин эса 19,3% га камайди. Ушбу гуруҳ беморларда оксипролин миқдорини бундай ўзгариши хеликобактер ассоциацияси бор беморларга нисбатан камроқ намоён бўлди. Ўрта оғир даражадаги беморларда натижалар енгил даражадаги беморлар гуруҳидан деярли фарқ қилмади.

Ўтказилган терапиянинг самарадорлигини баҳолаш учун эпигастрал сохада оғриқ, жиғилдон қайнаши каби кўп учрайдиган клиник симптомлар динамикаси, меъда ширасида эримайдиган шиллик гел ва унинг углеводли ва оксилли компотенлари миқдори, *H. pylori* эрадикацияси ўрганилди ва динамикада ЭГДФС қилинди.

Натижалар шуни кўрсатдики иккала квадритерапия схемаси ва омепразол билан монотерапия клиник симптомлар йўқолиш динамикасига деярли бир ҳил таъсир этади. 1-чи гуруҳда оғриқ ўртача $2,43 \pm 0,17$ кунда, 2-чи гуруҳда $2,40 \pm 0,17$ кунда, 3-чи гуруҳда $2,53 \pm 0,23$ кунда йўқолди. Жиғилдон қайнаши ҳам деярли шу муддатларда йўқолди: 1-чи гуруҳда $2,04 \pm 0,18$ кун, 2-чи гуруҳда $2,22 \pm 0,19$ кун, 3-чи гуруҳда $2,37 \pm 1,08$ кун.

Беморларни омепразол, де-нол, амоксициллин ва тетрациклиндан иборат квадритерапия билан даволаганда меъда ширасида ЭШГ миқдори 47,2% га камайгани аниқланди. Иккинчи гуруҳда квадритерапия эффективлиги қисман пастроқ бўлди. *H. pylori* ассоциацияси бўлмаган беморларда монотерапия ўтказилганда шиллик қаватга салбий таъсир аниқланди. Меъда ширасида ЭШГ миқдори 21,8% га ишонарли ошди.

ЭШГ миқдорини ўрганиш натижалари унинг фракцияларини ўрганганда ҳам тасдиқланди (3-расм).



3-расм. Ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги бор беморларда стандарт квадритерапия схемалари ва омепразол билан монотерапиянинг эримайдиган гликопротеинлар фракциялари ўзгаришига таъсири

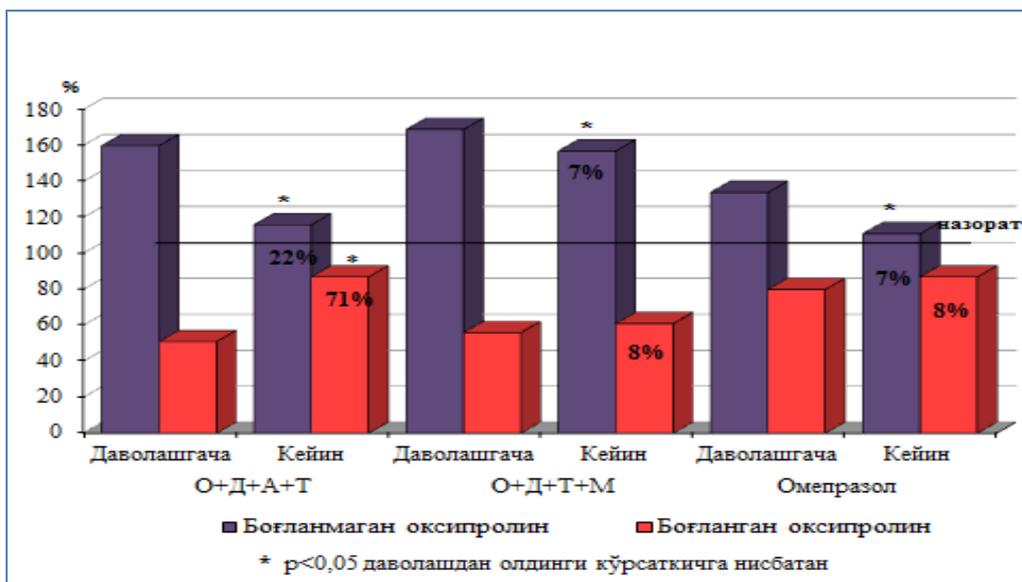
Хеликобактер ассоцирланган беморларда (1-чи гур. ўтказилган терапия таъсирида фукоза миқдори 96,9% га ошди, сиял кислоталар ва умумий оксил миқдори меёр чегарасида қолди. 2-чи гуруҳ беморларда фукоза миқдори деярли аҳамиятсиз ошди. Хеликобактер ассоциацияси бўлмаган беморларда омепразол ЭШГ фракцияларига салбий таъсир кўрсатди, бу эса ЭШГ миқдори ошишининг сабаби бўлиши мумкин. Бу гуруҳ беморларда сиял кислота даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан 27,0% га, фукоза 24,0% га камайди, оксил миқдори эса деярли ўзгармади.

Оксипролин фракциялари миқдори ўрганилганда регенерация жараёнларига стимуловчи таъсирига кўра омепразол, де-нол, амоксициллин, тетрациклиндан (1-чи гур.) таркиб топган квадритерапия схемаси энг яхши эканлиги аниқланди (4-расм).

Омепразол, де-нол, тетрациклин ва метронидазолли квадритерапия (2-чи гур.) регенерация жараёнларига деярли таъсир этмади. Омепразол билан монотерапия ўтказилган гуруҳ беморларда (3-чи гур.) ҳам аналогик натижалар олинди.

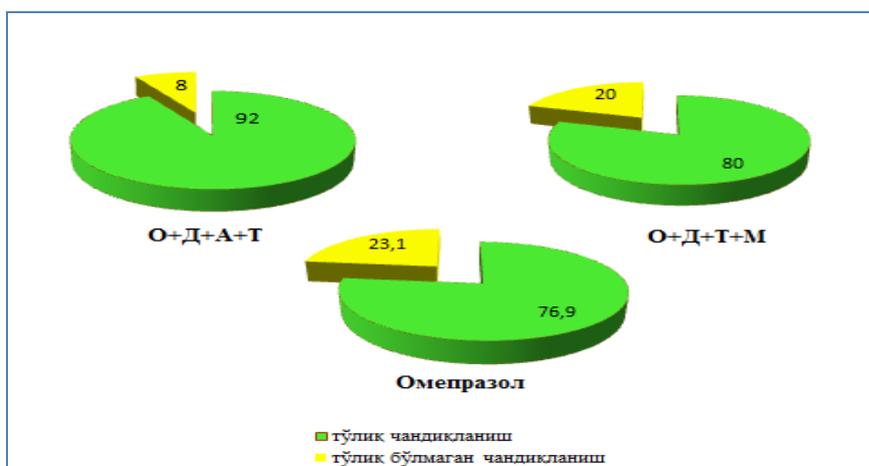
Омепразол, де-нол, тетрациклин ва метронидазолли квадритерапия (2-чи гур.) регенерация жараёнларига деярли таъсир этмади. Омепразол билан монотерапия ўтказилган гуруҳ беморларда (3-чи гур.) ҳам аналогик натижалар олинди.

Хеликобактер ассоциацияси бор беморлар гуруҳларида квадритерапияларнинг эрадикацион фаоллиги деярли бир хил 86,6% ва 85,7% бўлди.



4-расм. Ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги бор беморларда стандарт квадритерапия схемалари ва омепразол билан монотерапиянинг меъда ширасида оксипролин фракциялари нисбатига таъсири.

Эрадикациянинг бир ҳил частотасига қарамасдан, чандиқланиш частотасини ўрганилганда бирмунча фарқли натижалар олинди (5-расм).



5-расм. Ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги бор беморларда стандарт квадритерапия схемалари ва омепразол билан монотерапиянинг чандиқланиш частотасига таъсири

1-чи гуруҳда 4 ҳафталик даволаш натижасида 91,9% беморларда яранинг тўлиқ чандиқланиши кузатилди, 2-чи гуруҳда эса бу кўрсаткич 80,0% бўлди. Н. рyлогі бўлмаган беморларда омепразол билан монотерапия натижасида 76,9% беморларда яранинг тўлиқ чандиқланиши кузатилди.

Иккинчи гуруҳда яранинг чандиқланиш частотасининг камлиги шуни кўрсатадики, омепразол, де-нол, тетрациклин, метронидазолдан иборат квадритерапия схемаси ҳимоя шиллиқ баръери синтези ва коллаген ҳосил бўлишнинг бузилган механизмларини етарлича коррекцияламайди.

Омепразол билан даволанган гуруҳдаги (3-чи гур.) чандикланиш частотасининг пастлиги препаратнинг ҳимоя ва чандикланиш механизмларига салбий таъсири билан боғлиқ деб ҳисоблаймиз.

ХУЛОСА

1. Тажрибавий ярада фаол шиллиқ ишлаб чиқарувчи хужайралар сони яққол камаяди, бу меъда шиллиқ қаватида эримайдиган гликопротеинлар синтезининг сусайиши билан кечади. Иккинчи қатор препаратлари шиллиқ баръер ҳолатига турлича таъсир этади. Омепразол, метронидазол ва фуразолидон шиллиқ баръер синтезини пасайтиради, ингибирловчи эффекти бўйича метронидазол ва фуразолидон кучли ҳисобланади. Де-нол қўлланилганда шиллиқ ишлаб чиқарувчи хужайралар сони ва эримайдиган гликопротеинлар синтези кучаяди. Тетрациклин ва амоксициллин шиллиқ баръер синтезига таъсир этмайди.

2. Меъда шиллиқ баръери синтезининг сусайиши сабабларидан бири бу монооксигеназ тизим ферментлари фаоллигининг пасайиши ҳисобланади. Учлик ва квадритерапия компонентларидан омепразол, метронидазол ва фуразолидон ферментлар фаоллигини пасайтиради, бу уларнинг эримайдиган гликопротеинлар синтезига салбий таъсирининг сабабларидан биридир. Де-нол индуктив таъсир кўрсатади, тетрациклин ва амоксициллин эса МОС фермантлари фаоллигига таъсир қилмайди.

3. Шиллиқ баръар синтези бузилиши ва монооксигеназ тизим дисфункциясини коррекциялаш мақсадида омепразол, де-нол, амоксициллин ва тетрациклиндан иборат квадритерапия энг яхшидир. Омепразол, де-нол, тетрациклин ва метронидазолли бошқа квадритерапия схемаси бу механизмларни сусайтиради. Омепразол, амоксициллин ва фуразолидонли учлик терапия ҳам сусайтирувчи таъсирга эга. Омепразол, амоксициллин ва тетрациклинли учлик терапия эса шиллиқ баръер синтезининг патогенетик механизмларига амалда таъсир эрмайди.

4. Иккинчи қатор схемалари препаратларининг шиллиқ баръер синтези ва монооксигеназ тизим фаолиятига фармакодинамик эффектлари азот окиси синтези тизими билан чуқур боғланган. Омепразол, метронидазол ва фуразолидон NO синтезини ингибирлайди ва тўқима гипоксиясини кучайтиради. NO ҳосил бўлиш тизимидаги бузилишлар ва анаэроб гликолизни коррекциялар учун де-нол кўпроқ самарали ҳисобланади. Тетрациклин ва амоксициллин NO ҳосил бўлиш механизмлари ва анаэроб гликолизга таъсир этмайди.

5. Иккинчи қатор схемалари препаратларининг NO ҳосил бўлиш механизмларига ва анаэроб гликолизга ўзига ҳос таъсири меъда шиллиқ қаватида липидлар перекисли оксидланиш тезлигига ҳам таъсир этади. Омепразол, метронидазол ва фуразолидон липидлар перекисли оксидланиш жараёнларига нисбатан прооксидант фармакодинамик эффект кўрсатади. Де-нол антиоксидант таъсир этади, амоксициллин ва тетрациклин липидлар пероксидацияси тезлигига таъсир этмайди.

6. Таркибида омепразол ва метронидазол ҳамда, омепразол ва фуразолидон комбинациялари бўлган иккинчи қатор терапиясининг стандарт схемалари азот оксид синтези механизмларига салбий таъсир этади, анаэроб гликолизни стимуллайди, липидлар пероксидацияси тезлигини оширади. NO ҳосил бўлишининг бузилган механизмлари, анаэроб гликолиз ва липидлар пероксидациясини коррекциялаш мақсадида омепразол, де-нол, амоксициллин, тетрациклинли квадритерапия энг эффектив, омепразол, амоксициллин, тетрациклинли учлик терапия қисман эффектив, омепразол, де-нол, тетрациклин, метронидазолли квадритерапия ва омепразол, амоксициллин, фуразолидонли учлик терапия самарасиздир.

7. Хеликобактер ассоциацияли ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги мавжуд беморларда ҳимоя механизмларининг сусайиши шиллик қават синтезини ва регенератор жараёнларнинг бузилиши билан кечади. Шиллик барьернинг бузилиши гликопротеинларнинг асосий фракцияси фукозанинг камайиши, регенератор жараёнларнинг бузилиши эса боғланган оксипролиннинг етишмаслиги билан характерланади. Фукоза ва боғланган оксипролиннинг етишмаслиги касаллик оғирлик даражасига боғлиқ. Меъда ширасида фукозани ва боғланган оксипролин миқдорини аниқлаш хеликобактер инфекцияси бор беморларда касаллик оғирлик даражасини аниқлашда диагностик меъзон сифатида хизмат қилиши мумкин. *H. pylori* бўлмаган беморларда шиллик қават синтези ва регенератор жараёнларнинг бузилиши ЭГП фракциялари ва оксипролин фракцияларини бир маромда ва қисман камайиши билан характерланади. Бу гуруҳ беморларда ўзгаришлар касаллик даражасига боғлиқ эмас.

8. Омепразол, де-нол, амоксициллин, тетрациклин ва омепразол, де-нол, тетрациклин, метронидазолдан иборат стандарт иккинчи қатор квадритерапия схемалари клиник симптомлар динамикаси ва *H. pylori* эрадикацияси частотасига бир ҳилда таъсир этади. Аммо, омепразол, де-нол, тетрациклин, метронидазолли квадритерапия шиллик барьер синтезини қисман стимуллаб, коллаген ҳосил бўлиш жараёнига деярли таъсир этмайди. Шиллик барьер синтезининг бузилган механизмлари ва регенерация жараёнларига кўпроқ эффектив таъсир кўрсатувчи натижада эса юқори чандиқланиш частотасига олиб келувчи омепразол, де-нол, амоксициллин, тетрациклиндан иборат квадритерапияни қўллаш мақсадга мувофиқ. Хеликобактер ассоциацияси бўлмаганда омепразол билан монотерапия шиллик барьер синтезини ингибирлаб регенерация жараёнига деярли таъсир этмайди, бу эса яра чандиқланиш частотасининг пасайишига олиб келади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК 16.07.2013.Tib.17.02 ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ПУЛАТОВА НАРГИЗА ИХСАНОВНА

**ВЗАИМООТНОШЕНИЕ АГРЕССИВНО-ПРОТЕКТИВНЫХ
ФАКТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ СХЕМАМИ
ТЕРАПИИ ВТОРОЙ ЛИНИИ**

**14.00.17- Фармакология и клиническая фармакология
(медицинские науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

**Тема докторской диссертации зарегистрирована за № 30.09.2014/Б2014.5.Тіб435 в
Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан.**

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский) размещён на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz)

**Научный
консультант:**

Якубов Абдужалол Вахабович
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные
оппоненты:**

Чой Ки Дон
доктор медицинских наук, профессо

Сиротко Илья Иванович
доктор медицинских наук, профессор

Фазылов Абдукаххор Вахидович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Тошкент давлат аграр университети

Защита состоится « ____ » _____ 2016г. в ____ ч. на заседании научного совета
16.07.2013.Тіб.17.02 при Ташкентской Медицинской Академии по адресу: 100109, г. Ташкент,
Алмазарский район, ул. Фараби 2. Тел/Факс: (+99871) 150-78-25. E-mail: tta2005@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской
Медицинской Академии за № __ (Адресс: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фараби 2.
Тел/Факс: (+99871) 150-78-25).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2016 г.
(протокол рассылки ____ от _____ 2016 г.).

А.Г. Гадаев

Председатель научного совета по присуждению
ученой степени доктора наук, д.м.н., профессор

М.Ш. Каримов

Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученой степени доктора наук, д.м.н., профессор

А.Л.Алави

Председатель научного семинара
при Научном совете по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Благодаря внедрению в клиническую практику новых подходов к терапии язвенной болезни, последние годы в мире наблюдается стабилизация, а в некоторых странах даже тенденция к снижению заболеваемости язвенной болезнью. Основой для этих перемен стало открытие *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и его патогенной роли в развитии хронического гастрита и язвенной болезни. Результаты исследований, проведенных в разных странах мира, свидетельствуют о том, что *H. pylori* является причиной 100% случаев хронического антрального гастрита, 95% всех дуоденальных язв и почти 90% доброкачественных нелекарственных язв желудка.

Научно доказанная роль *H. pylori* в развитии, особенно в прогрессировании и рецидивировании язвенной болезни диктует необходимость проведения антимикробной (антихеликобактерной) эрадикационной терапии. Важнейшими доводами к проведению такого лечения являются доказанные данные об уменьшении количества рецидивов, удлинении ремиссии и снижении числа осложнений язвенной болезни¹. Терапия язвенной болезни – это эрадикация инфекции *H. pylori*, которая позволяет достигнуть заживления язвы, предотвратить рецидивы заболевания, избежать развития осложнений. Современные подходы к диагностике и лечению инфекции *H. pylori*, отвечающие требованиям доказательной медицины, отражены в международных (Маастрихтские соглашения 1-4 соответственно 1996, 2000, 2005 и 2010 гг.) итоговых документах конференций, проходивших в Маастрихте. Как показывают данные литературы и практика последнего десятилетия, отрицательное влияние на результаты эрадикации *H. pylori* оказывает резистентность штаммов микроорганизмов к антибиотикам. По статистике ведущих мировых исследовательских лабораторий, возрастает число штаммов, резистентных к кларитромицину и производным нитроимидазола². Резистентность значительно снижает эффективность схем терапии первой линии, поэтому в ближайшем будущем предпочтение будет отдаваться терапии второй линии³. Необходимо использовать четырёхкомпонентные схемы второй линии с доказанной эрадикационной эффективностью.

Как известно, патогенез язвенной болезни рассматривают как результат дисбаланса между местными факторами «агрессии» и «защиты» с преобладанием «агрессивных» факторов и ослаблением «защитных». Причём решающая роль отводится все-таки «агрессивным» факторам, прежде всего,

1- Lee Y.C., Chen T.H., Chiu H.M. et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention // *Gut*. – 2013. – Vol. 62. – P. 676–682.

2- Mégraud F., Bénéjat L., Ontsira Ngoyi E.N., Lehours P. Molecular Approaches to Identify *Helicobacter pylori* Antimicrobial Resistance. // *Gastroenterol Clin North Am*. – 2015. – Vol.44. (3). – P.577-596.

3- Olokoba A.B., Obateru O.A., Bojuwoye M.O. *Helicobacter pylori* eradication therapy: A review of current trends // *Niger Med. J*. – 2013. – Vol. 54, №1. – P.1-4.

ацидопептическому и инфекционному – *H. pylori*. Как показывает анализ литературы, эффективность схем тройной и квадритерапии изучена только в плане подавления секреции и эрадикации *H. pylori* при лечении больных с язвенной болезнью¹. Практически не исследовано влияние схем и компонентов противоязвенной терапии на состояния факторов цитопротекции.

По мнению Arakawa T. и соавт., частота рецидивирования язвенной болезни зависит не только от эрадикации *H. pylori*, но и от состояния процессов цитопротекции и регенерации в слизистой гастродуоденальной зоны. Снижение продукции слизи или изменение её качественного состава может стать одной из причин язваобразования². Однако взаимосвязь *H. pylori* как фактора агрессии и слизиобразующей функции желудка как фактора защиты остаётся не изученной.

Данная научно-исследовательская работа служит чтобы, в определенной степени выполнить задач, поставленных в Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП-1652 «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» от 28.11.2011 г.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики №6 «Медицина и фармакология» в рамках проекта ГНТП-9 “Разработка новых технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека”.

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации. По изучению роли *H. pylori* в развитии язвенной болезни, по стандартизации и оптимизации предложенных схем противоязвенной терапии, а также по разработке новых схем лечения в передовых научных центрах и высших учебных заведениях в том числе, Otto-von-Guericke University of Magdeburg (Германия), INSERM U853, Université Bordeaux Segalen (Франция), Adelaide and Meath Hospital (Ирландия), University of Nottingham (Великобритания), Spire Leeds Hospital (Великобритания), University of Bologna, (Италия), Division of Applied La Princesa (Испания), Medical Center Houston (Техас, АҚШ), Henry-Dunant Medicine, Aberdeen University (Великобритания), Hospital Universitario de Hospital (Греция), Erasmus MC University Medical Center (Нидерландия) ведутся научно-исследовательские работы.

В результате проведённых научных исследований по повышению эффективности лечения больных с язвенной болезнью получены ряд научных и практических результатов: определены конкретные показания для лечения инфекции *H. pylori*, разработаны алгоритм лечения и схемы эрадикационной

1-Циммерман Я.С. Гастроэнтерология: руководство. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 816 с.

2- Arakawa T., Watanabe T., Tanigawa T. et al. Quality of ulcer healing in gastrointestinal tract: Its pathophysiology and clinical relevance // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18 (35). – P. 4811-4822.

терапии (European Helicobacter Study Group, Otto-von-Guericke University of Magdeburg, Германия), доказана что продление лечения до 10-14 дней повышает эффективность на 5-10% (University of Firenze, Италия), доказана безопасность и эффективность высоких доз ингибиторов протонной помпы (Hospital Universitario de La Princesa, Испания).

На сегодняшний день в приоритетных направлениях таких как, оценка региональной чувствительности *H. pylori* и на основании чувствительности в конкретном регионе разработать схемы лечения, разработка новых схем эрадикационной терапии с учётом снижения эффективности традиционных схем, снижение побочных эффектов противоязвенной терапии ведутся научно-исследовательские работы.

Степень изученности проблемы. В последнее десятилетие появились данные о том, что компоненты тройной терапии могут отрицательно влиять на защитные механизмы в гастродуоденальной зоне. Как утверждают некоторые авторы, тройная эрадикационная терапия задерживает репарацию язвенных дефектов слизистой. При эрадикационной терапии хронических гастритов повышается индекс апоптоза¹.

Установлено, что компоненты тройной терапии омепразол, метронидазол и кларитромицин подавляют синтез слизистого барьера при лечении язвенной болезни. Показано, что тройная терапия с ингибитором протонной помпы, кларитромицином и метронидазолом замедляет регенераторные процессы, что является следствием негативного влияния компонентов этой схемы на состояние агрессивно-протективных факторов. (Паттахова М.Х., Якубов А.В., Саидова Ш.А)².

До настоящего времени не удалось объяснить отсутствие язвы при наличии *H. pylori* или наличие язвы при отсутствии *H. pylori*. Не изучены изменения защитных механизмов при наличии хеликобактерной ассоциации и без неё. Нет данных о влиянии препаратов и схем антихеликобактерной терапии, особенно второй линии, на другие патогенетические механизмы ulcerogenesis. Выбор схем терапии второй линии осуществляют эмпирически, ориентируясь на эрадикационную активность, без учёта влияния этих схем на другие факторы этиопатогенеза.

Учитывая изложенное, изучение влияния компонентов и схем терапии второй линии на взаимоотношение агрессивно-протективных факторов при лечении язвенной болезни является актуальной задачей современной гастроэнтерологии и клинической фармакологии.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Ис-

1- Канонов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно клеточные механизмы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – №3. – С. 12-16.

2 - Паттахова М.Х., Якубов А.В., Саидова Ш.А. Эффективность некоторых производных нитроимидазола на ферментативные механизмы цитозащиты в слизистой желудка при экспериментальной язве // Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 5-й науч. междунар. конф. (Паттайя (Таиланд), 2008) // Современные наукоемкие технологии. – 2008. – №3. – С. 90.

следование диссертационной работы выполнено в рамках научно-исследовательской работы Ташкентской медицинской академии № 01.070070 по теме: «Особенности изменения патогенетических механизмов при развитии различных патологических состояний и разработка оптимальных схем фармакотерапии».

Цель исследования: изучение влияния компонентов и схем терапии второй линии на состояние агрессивно-протективных факторов в слизистой гастродуоденальной зоны и разработка научных основ оценки эффективности схем лечения язвенной болезни.

В соответствии с поставленной целью решались следующие **задачи исследования:**

провести сравнительное изучение влияния препаратов и схем терапии второй линии на синтез нерастворимых гликопротеинов (НГП) в слизистой желудка при экспериментальной язве (ЭЯ);

изучить фармакодинамические эффекты препаратов и стандартных схем терапии второй линии, на состояние функционирующих слизевырабатывающих клеток в слизистой при экспериментальной язве желудка;

оценить динамику показателей NO-образования и анаэробного гликолиза при применении препаратов и схем терапии второй линии на модели экспериментальной язвы;

изучить фармакодинамические эффекты препаратов и стандартных схем терапии второй линии на активность ферментов монооксигеназной системы (МОС) в слизистой желудка;

провести сравнительное изучение влияния препаратов и схем терапии второй линии на скорость пероксидации липидов (ПОЛ) в слизистой ткани желудка в эксперименте;

изучить особенности цитопротекции и регенераторных процессов у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) в зависимости от хеликобактерной ассоциации;

в сравнительном аспекте изучить эффективность стандартных схем квадритерапии второй линии на некоторые клинико-лабораторные показатели у больных с ЯБДПК.

Объект исследования. Экспериментальная часть работы проведена на 156 половозрелых белых крысах самцах смешанной популяции. Клинические исследования проведены у 98 больных ЯБДПК поступивших в стационар в фазе обострения заболевания.

Предмет исследования – слизистый слой, выскобленный из желудка 156 крыс, желудочный сок, биоптаты из желудка 98 больных с язвенной болезнью.

Методы исследования. В работе были использованы экспериментальные, общепринятые клинические, биохимические, гистологические, морфологические, инструментальные, статистические методы исследования.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в

следующем:

впервые в сравнительном направлении доказано фармакодинамические эффекты препаратов и схем терапии второй линии на состояние агрессивно-протективных факторов в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве;

впервые выявлено положительное взаимодействие препаратов при применении квадритепии, состоящей из омепразола, де-нола, амоксициллина, тетрациклина и тройной терапии, состоящей из омепразола, амоксициллина, тетрациклина, а также, отрицательное влияние схемы квадритепии с омепразолом, де-нолом, тетрациклином, метронидазолом и тройной терапии с омепразолом, амоксициллином, фуразолидоном на факторы защиты и агрессии;

впервые выявлено особенности цитопротекции и регенераторных процессов у больных в зависимости от хеликобактерной ассоциации;

впервые установлено, что у больных с хеликобактерной ассоциацией нарушение синтеза слизистого барьера характеризуется снижением содержания фукозы, а регенераторных процессов в слизистой – дефицитом связанного оксипролина, и эти нарушения зависят от тяжести течения болезни;

впервые предложены диагностические критерии определения *H. pylori* и частоты рецидивирования болезни;

впервые установлено что, квадритепия с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином более эффективно влияет на нарушенные механизмы синтеза защитного слизистого барьера и процессы регенерации, что приводит к более высокой частоте рубцевания язвы.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

Показано что, препараты терапии второй линии омепразол, метронидазол и фуразолидон подавляют синтез слизистого барьера, тетрациклин и амоксициллин не влияют, а де-нол увеличивает количество слизеобразующих клеток и стимулирует синтез слизистого барьера.

Разнонаправленное действие компонентов и схем терапии второй линии обусловлено ингибирующим действием омепразола, метронидазола и фуразолидона, инертностью тетрациклина и амоксициллина и индуктивным действием де-нола на активность ферментов монооксигеназной системы.

Обосновано что, в плане коррекции указанных нарушений целесообразно использовать квадритепию второй линии с омепразолом, де-нолом, амоксициллином и тетрациклином, тогда как, другие схемы не эффективны.

Омепразол, метронидазол и фуразолидон ингибируют синтез NO и увеличивают тканевую гипоксию, тетрациклин и амоксициллин не действуют на эти механизмы, а де-нол корректирует. Установлено что, препараты схем терапии второй линии оказывают аналогичный эффект и на процессы окислительного стресса.

Схемы терапии второй линии омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином эффективно корректирует нарушенные процессы образования NO и окислительного стресса. Другие схемы менее эффективны.

У больных с ЯБДПК с хеликобактерной ассоциацией нарушение защитных механизмов в гастродуоденальной зоне обусловлено дефицитом фукозы и связанного оксипролина, что зависит от тяжести течения болезни. Выявленная характерность не наблюдается у больных без *H. pylori*.

Стандартные схемы квадритерапии второй линии одинаково влияют на динамику клинических симптомов и на частоту эрадикации *H. pylori*. Однако квадритерапия с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином является наилучшим в плане стимуляции защитных механизмов.

Достоверность результатов исследования подтверждается на основании объективных клинических, инструментальных, гистологических, биохимических и статистических методов исследования.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Полученные результаты дополняют теоретические и практические знания об особенностях влияния компонентов и схем второй линии на взаимоотношения агрессивно-протективных факторов в слизистой ткани гастродуоденальной зоны при лечении язвенной болезни. При лечении ЯБДПК с хеликобактерной ассоциацией нецелесообразно использовать схемы тройной и квадритерапии второй линии, включающие омепразол с метронидазолом и омепразол с фуразолидоном.

При выборе стандартных схем второй линии целесообразно использовать схемы квадритерапии с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином и тройной терапии с омепразолом, амоксициллином, тетрациклином. Для коррекции нарушенных взаимоотношений агрессивно-протективных факторов при лечении язвенной болезни нецелесообразно использовать схему квадритерапии с омепразолом, де-нолом, тетрациклином, метронидазолом и тройной терапии с омепразолом, амоксициллином, фуразолидоном. У больных с ЯБДПК с хеликобактерной ассоциацией повреждение слизистого барьера характеризуется дефицитом фукозы, а регенераторных процессов – снижением содержания связанного оксипролина. Недостаток фукозы и связанного оксипролина зависит от тяжести течения заболевания, что необходимо использовать в качестве диагностического критерия при определении тяжести течения и частоты рецидивирования болезни. При отсутствии *H. pylori* повреждение слизистого барьера характеризуется снижением содержания всех фракций НГП, а содержание связанного оксипролина практически не меняется. Полученные данные можно использовать при определении наличия и отсутствия *H. pylori*.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования оформлены в виде методической рекомендации «Современные подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки», которая внедрена в практическое здравоохранение, в том числе 1-клиника Ташкентской медицинской академии, Республиканский специализированный научно-практический центр терапии и медицинской реабилитации (Заключение № 84-3/34 от 11.01.2016 года Министерства здравоохранения Республики Узбекистан). При этом появилась возможность практическим

врачам выбирать наиболее эффективные схемы терапии второй линии среди предложенных, консенсусом Маастрихт III. Выявлено что, эффективность предложенной схемы лечения выше на 18%.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены на научно-практической конференции «Дни молодых учёных» (Ташкент, 2012г.), научно-практической конференции «Актуальные проблемы терапевтических заболеваний» (Ташкент 2011г.), на международной Славяно-Балтийской научном форуме «Санкт-Петербург-Гастро-2012», на международной заочной научно-практической конференции «Вопросы медицины: теория и практика» (Новосибирск 2012г.), на II международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины» (Баку 2013г.), на VI съезде терапевтов Узбекистана «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» (Ташкент 2013г.), на международной научно-практической конференции «Общественные и гуманитарные науки в современном мире» (Махачкала 2014г.) на научных семинарах с участием кафедр клинической фармакологии, факультетской и госпитальной терапии лечебного факультета и внутренних болезней медико-профилактического факультета, внутренних болезней по подготовке ВОП II с эндокринологией и фармакологии (19.06.2014), на заседании научного семинара при научном совете (01.06.2015)

Опубликованность результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 26 научных работ, из них 15 научных статей, 10 тезисов, 1 методическая рекомендация. Из них 11 статьи опубликованы в журналах рекомендуемых ВАК РУз, а так же 2 статьи в сборниках материалов научно-практических конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложенная на 185 страницах компьютерного набора состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 5 глав, посвящённых результатам собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 27 рисунками и 32 таблицами. Список использованной литературы включает 359 источников, из них 155 на русском и 204 на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении показана актуальность темы, сформулированы цели и задачи исследования, его научная новизна и практическая значимость. Представлены положения, выносимые на защиту.

В первой главе диссертации «**Современные взгляды на этиопатогенез и эрадикационной терапии язвенной болезни**» проанализированы современные взгляды на этиопатогенез язвенной болезни, состояние вопроса выбора схем терапии, их влияние на патогенетические звенья при данной патологии, изложены достоинства и недостатки эрадикационных схем и перспективы их применения.

Во второй главе диссертации **«Исследование и оценка экспериментально-клинического материала при лечении язвенной болезни»** приводится общая характеристика экспериментального и клинического материала, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Экспериментальные исследования проведены в двух сериях на 156 белых крысах-самцах смешанной популяции массой 150-190 г. В каждой серии биохимические исследования выполнены в 13 группах животных по 6 особей в каждой.

Модель экспериментальной язвы получена по методу В.А. Вертелкина в модификации И.А. Лосева и соавт. Животные были разделены на следующие группы: 1-я группа – интактная; 2-я группа – животные с экспериментальной язвой; 3-я группа – животные с ЭЯ, получавшие H₂O (без лечения); 4-я группа – животные с ЭЯ+омепразол; 5-я группа – животные с ЭЯ+де-нол; 6-я группа – животные с ЭЯ+метронидазол; 7-я группа – животные с ЭЯ+тетрациклин; 8-я группа – животные с ЭЯ+фуразолидон; 9-я группа – животные с ЭЯ+амоксициллин; 10-я группа – животные с ЭЯ+омепразол+де-нол+амоксициллин+тетрациклин; 11-я группа – животные с ЭЯ+омепразол+де-нол+тетрациклин+метронидазол; 12-я группа – животные с ЭЯ+омепразол+амоксициллин+тетрациклин; 13-я группа – животные с ЭЯ+омепразол+амоксициллин+фуразолидон.

Препараты вводили перорально в виде водной суспензии в течение 10 дней в следующих дозах: омепразол – 50 мг/кг, де-нол – 10 мг/кг, метронидазол – 50 мг/кг, тетрациклин – 50 мг/кг, фуразолидон – 100 мг/кг, амоксициллин – 40 мг/кг. Для лечения использовали 4 схемы терапии второй линии: 2 схемы квадритерапии, состоящие из омепразола, де-нола, амоксициллина, тетрациклина и омепразола, де-нола, тетрациклина, метронидазола, рекомендованы третьим Маастрихтским соглашением; 2 схемы тройной терапии, состоящей из омепразола, амоксициллина, тетрациклина и омепразола, метронидазола, фуразолидона, рекомендованные четвертым Московским соглашением, принятый 10-м съездом научной организации гастроэнтерологов 5 марта 2010 г.

У животных изучали состояние слизистого барьера желудка, показатели системы NO-образования и анаэробного гликолиза, скорость пероксидации липидов и состояние МОС в слизистой ткани желудка.

В первой серии экспериментальных исследований изучали содержание функционирующих слизевырабатывающих клеток в антральном отделе желудка и содержание углеводных и белковых фракций нерастворимых гликопротеинов в суспензии слизистой ткани желудка.

Для подсчёта слизевырабатывающих клеток использовали гистохимический метод выявления гликопротеинов (ШИК-реакция), Содержание клеток подсчитывали путем подсчёта общего количества клеток в стандартном поле зрения.

Содержание сиаловых кислот определяли по методу Л.И. Линевича (1962), фукозы методом, предложенным П.Д. Рабиновичем и соавт. (1979), содержание общего белка по методу О.Н. Lowry и соавт. (1951).

Во второй серии экспериментальных исследований в слизистой ткани желудка изучали активность ферментов монооксигеназной системы, состояние NO-образования и анаэробного гликолиза, а также содержание продуктов и скорость ПОЛ. Все исследования проводили в микросомально-цитозольной фракции гомогената слизистой желудка.

В надосадочной фракции гомогената ткани желудка оценивали активность амидопирин-N-деметилазы по методу Р. Попова (1973). Активность микросомальной НАДФ-N-цитохром-с-редуктазы определяли по методу С.Н. Williams (1951), результаты выражали в нмоль /мин/мг.

Образование NO в слизистой ткани желудка изучали путём определения его продуктов нитритов и нитратов (Green L.C. et al., 1982) в микросомальной фракции. Содержание аминокислоты L-аргинина в надосадочной фракции гомогената слизистой определяли по методу А. Steven и соавт. (1988). Активность маркера NO-синтазы – НАДФ-N-диафоразы – определяли по методу V.T. Норе и соавт. в модификации А.С. Комарина и соавт. (2001).

Содержание молочной кислоты определяли по методу И.С. Балоховского, Ю.В. Наточина (1997).

Содержание малонового диальдегида (МДА) в надосадке определяли по методу Л.И. Андреевой и соавт. (1988). Скорость спонтанного и инициированного перекисного окисления липидов мембран микросом определяли по методу Ю.А. Владимирова, А.И. Арчакова (1975).

Клиническая часть исследований проводилась в отделении гастроэнтерологии 1-й клиники Ташкентской медицинской академии. Под наблюдением были 98 больных с ЯБДПК в фазе обострения в возрасте от 18 до 50 лет, из них 54 мужчин и 44 женщин. Диагноз ЯБДПК в фазе обострения верифицировали на основании жалоб, анамнеза, объективных данных и результатов ЭГДФС.

Язвенный анамнез составлял от 6 месяцев до 15 лет. У 35 (35,7%) больных рецидивы заболевания наблюдались 1 раз в год с определённой сезонностью. По классификации И.И. Дегтярёвой (2004), течение болезни у этих больных соответствовало лёгкой степени тяжести. 53 (54,1%) пациента отмечали рецидивы заболевания 2 раза в год (средняя степень тяжести). У 10 (10,2%) обследованных обострение болезни было 3 раза в год и более (тяжёлая степень).

Больные были разделены на три группы. 37 больных с ЯБДПК 1-й группы получали стандартную схему квадритепии второй линии, состоящую из омепразола, де-нола, амоксициллина и тетрациклина. 35 пациентов 2-й группы получали другую схему квадритепии второй линии, состоящую из омепразола, де-нола, тетрациклина и метронидазола. Препараты назначали в стандартных дозировках: омепразол – в дозе 20 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней и в последующем по 20 мг 1 раз в сутки в течение 18 дней, де-нол – по 120 мг 4 раза в сутки, метронидазол – по 500 мг

2 раза в сутки, тетрациклин – по 500 мг 4 раза в сутки, амоксициллин – по 1000 мг 2 раза в сутки. Все антибактериальные препараты больные принимали в течение 10 дней. Клинико-лабораторные показатели изучены также у 26 больных с ЯБДПК без ассоциации с *H. pylori*, которые включены в 3-ю группу. Эти больные получали омепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней и в последующем по 20 мг 1 раз в сутки в течение 18 дней.

Об эффективности применяемых схем квадритерапии и монотерапии судили по динамике клинических симптомов, содержанию нерастворимого слизистого геля (НСГ) и его фракций, фракций оксипролина в желудочном соке, в динамике изучали эрадикацию *H. pylori* и частоту рубцевания язвы.

Динамику наиболее часто встречающихся клинических симптомов, таких как боль в эпигастральной области и изжога, отмечали в листе наблюдения по дням: выраженный (++), умеренно выраженный (+), отсутствует (0).

Содержание НСГ определяли по методу А.А. Фишера и соавт. (1989). Фракции НСГ (фукоза, сиаловые кислоты, общий белок) определяли в суспензии вышеописанными методами.

Содержание свободного и связанного оксипролина в желудочном соке определяли по методу Т.К. Осадчука и соавт. (1982)..

Ассоциацию *H. pylori* и его эрадикацию определяли при поступлении больных с помощью уреазного теста, модифицированного Л.Г. Баженовым (1994) и к концу 4-й недели (на 28-30-е сут.) уреазным и цитологическим методом, основанным на выявлении бактериальных тел в мазках-отпечатках биоптатов слизистой оболочки желудка (Кишкун А.А. 2002).

ЭГДФС производили эндоскопом фирмы “Olimpus” (Япония) при поступлении и на 28 сутки лечения.

Полученные результаты обрабатывали статистически с помощью программного пакета Microsoft Office Excel. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

В третьей главе диссертации **«Сравнительная оценка эффективности влияния некоторых компонентов и схем терапии второй линии на состояние слизистого барьера желудка при экспериментальной язве»** описано содержание фракций НГП и количество функционирующих слизе вырабатыывающих клеток в слизистой ткани желудка при применении различных компонентов и схем терапии второй линии при лечении экспериментальной язвы.

Как показали проведенные нами исследования, препараты терапии второй линии оказывают на состояние слизистого барьера желудка разнонаправленное фармакологическое действие. Омепразол, метронидазол и фуразолидон подавляют синтез слизистого барьера. При лечении омепразолом содержание сиаловых кислот, фукозы и белка снижается. Содержание суммы фракций НГП по сравнению с группой животных без лечения уменьшалось на 33,0%. В группах животных, леченных метронидазолом и фуразолидоном, уровень НГП снижался более выраженно, чем в группе с омепразолом. Де-нол оказывал на слизистый барьер желудка

стимулирующий эффект. У животных этой группы содержание сиаловых кислот увеличивалось на 63,2%, фукозы – на 72,9%, общего белка – на 50,8%. При лечении тетрациклином и амоксициллином отмечалась некоторая тенденция к увеличению синтеза слизистого барьера, однако полученные результаты были недостоверными.

Фармакодинамические эффекты изучаемых нами препаратов подтвердились и при изучении содержания слизи вырабатывающих клеток в слизистой ткани желудка.

В группах животных, леченных омепразолом, метронидазолом и фуразолидоном, количество слизи вырабатывающих клеток в слизистой ткани желудка уменьшалось. В группах с тетрациклином и амоксициллином количество клеток не менялось, а в группе с де-нолом увеличивалось.

При применении квадритерапии, состоящей из омепразола, де-нола, амоксициллина и тетрациклина, отмечалось увеличение содержания НГП и слизи вырабатывающих клеток. Квадритерапия, включающая омепразол, де-нол, тетрациклин и метронидазол, оказывала подавляющий эффект на механизмы защитного барьера. В этой группе содержание сиаловых кислот снижалось на 38,0%, фукозы – на 36,5%, общего белка – на 27,8%, количество функционирующих слизи вырабатывающих клеток – на 32,1% (рис.1).

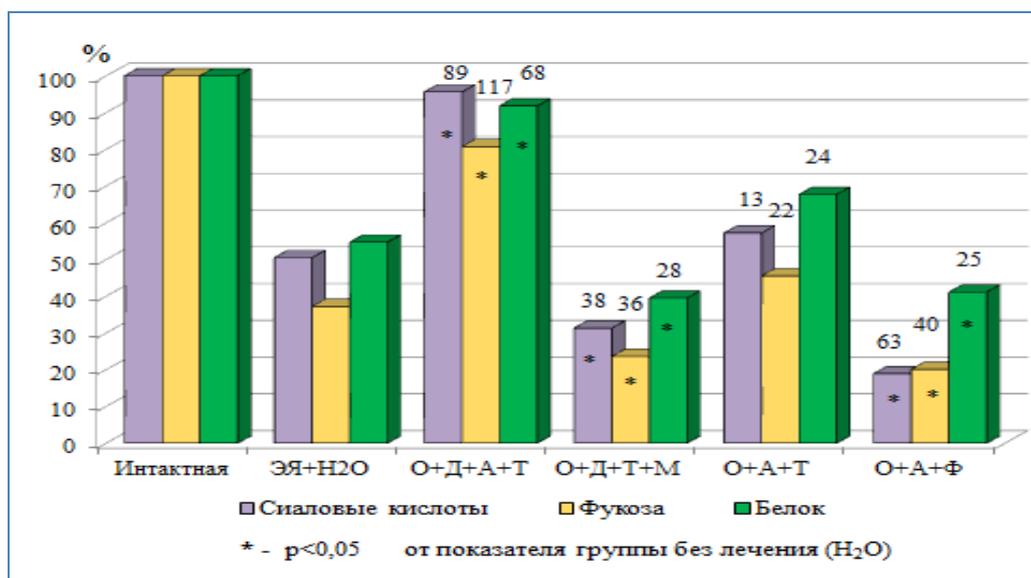


Рис.1. Содержание фракций НГП в слизистой ткани желудка при лечении экспериментальной язвы схемами тройной и квадритерапии второй линии
Примечание к рисунку 1: ЭЯ-экспериментальная язва; О- омепразол; Д- де-нол; А-амоксициллин; Т- тетрациклин; М-метронидазол; Ф-фуразолидон.

Подавляющим эффектом обладала и тройная терапия, состоящая из омепразола, амоксициллина и фуразолидона. А схема, включающая омепразол, амоксициллин и тетрациклин, практически не влияла на количество слизи вырабатывающих клеток и синтез нерастворимых гликопротеинов.

В четвертой главе **«Фармакодинамический эффект препаратов и стандартных схем терапии второй линии на активность ферментов монооксигеназной системы в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве»** приводятся эффекты изучаемых препаратов и схем терапии на активность амидопирин-N-деметилазы и НАДФ-Н-цитохром-с-редуктазы в слизистой ткани желудка.

Наши исследования показали, что при экспериментальной язве почти в 2 раза снижается активность амидопирин-N-деметилазы и в 2,4 раза активность НАДФ-Н-цитохром-с-редуктазы. Омепразол, метронидазол и фуразолидон оказывают на активность ферментов МОС ингибирующий эффект. В группе животных, леченных омепразолом, активность амидопирин-N-деметилазы снижалась на 39,0%, а НАДФ-Н-цитохром-с-редуктазы – на 40,5%. В группе с метронидазолом активность амидопирин-N-деметилазы уменьшалась на 57,9%, а в группе с фуразолидоном – на 45,3%. Почти аналогичные изменения наблюдались и в активности НАДФ-Н-цитохром-с-редуктазы в обеих группах. В группах животных, леченных амоксициллином и тетрациклином, активность ферментов МОС не менялась. В группе с де-нолом активность амидопирин-N-деметилазы увеличивалась на 41,0%, а НАДФ-Н-цитохром-с-редуктазы – на 23,7%.

Следует отметить, что данные о влиянии изученных нами препаратов на состояние ферментов МОС подтверждают особую роль этой системы в синтезе слизистого барьера.

Нами установлено, что при применении квадритерапии с омепразолом, де-нолом, амоксициллином и тетрациклином ингибирующий эффект омепразола не проявляется, а индуктивный эффект де-нола потенцируется. При применении квадритерапии с омепразолом, де-нолом, тетрациклином и метронидазолом индуктивный фармакодинамический эффект де-нола подавляется, а ингибирующий эффект омепразола и метронидазола усиливается. Тройная терапия, состоящая из омепразола, амоксициллина и тетрациклина, инертна в отношении активности ферментов МОС. При применении другой схемы тройной терапии с омепразолом, амоксициллином и фуразолидоном ингибирующий фармакодинамический эффект омепразола и фуразолидона увеличивается в виде аддитивного взаимодействия.

В пятой главе диссертации **«Оценка фармакодинамического эффекта препаратов стандартных схем терапии второй линии язвенной болезни на показатели системы NO-образования и анаэробного гликолиза в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве»** посвящена результатам изучения изменений в системе NO-образования и их коррекцию, а также, оценке степени анаэробного метаболизма при применении препаратов и различных схем терапии второй линии.

Установлено, что одним из важных факторов цитозащиты слизистой гастродуоденальной области является NO. Недостаточное функционирование системы NO-образования становится важнейшим патологическим механизмом ульцерогенеза.

Как показали проведённые нами исследования, при экспериментальной язве почти в 3 раза снижается содержание продуктов NO, а уровень молочной кислоты увеличивается в 2,5 раза. Это сопровождается снижением содержания L-аргинина в 2,1 раза и активности НАДФ·Н-диафоразы в 1,8 раза. Эти результаты позволяют утверждать, что при экспериментальной язве патогенетическим механизмом дисфункционирования системы L-аргинин окись азота является недостаточность субстрата L-аргинина и снижение активности НАДФ·Н-диафоразы, что впоследствии приводит к снижению процесса NO-образования с нарушением микроциркуляции, гипоксии ткани и повышенному образованию молочной кислоты.

При лечении животных омепразолом содержание продуктов NO не менялось, а уровень молочной кислоты снижался на 27,5%. При этом наблюдалось достоверное увеличение содержания L-аргинина на 35,0% и снижение активности НАДФ·Н-диафоразы на 31,6%.

Эти результаты свидетельствуют о том, что при применении омепразола в системе NO-образования образуется некоторый дисбаланс, который сопровождается увеличением субстрата NO и снижением активности основного фермента NO-образования НАДФ·Н-диафоразы. В конечном итоге количество образующегося NO не меняется, оставаясь низким. Вероятно, омепразол влияет на тканевую гипоксию другими механизмами, что подтверждается достоверным снижением уровня молочной кислоты.

При лечении де-нолом содержание продуктов NO увеличивалось на 84,1%, L-аргинина – на 81,2%, активности НАДФ·Н-диафоразы – на 49,6%. Содержание молочной кислоты по сравнению с группой без лечения снижалось на 43,5%.

При применении метронидазола и фуразолидона наблюдалось достоверное увеличение продуктов NO и молочной кислоты. При этом содержание L-аргинина в слизистой ткани желудка не менялось. В этих группах активность НАДФ·Н-диафоразы снижалась соответственно на 24,6 и на 35,8%.

При лечении квадритерапией с омепразолом, де-нолом, тетрациклином, метронидазолом и тройной терапией с омепразолом, амоксициллином, фуразолидоном содержание продуктов NO в слизистой ткани не менялось, хотя содержание L-аргинина достоверно увеличивалось (рис.2.).

Отмечалось достоверное увеличение содержания молочной кислоты и снижение активности НАДФ·Н-диафоразы. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что при комбинированном применении омепразола с де-нолом, амоксициллином, тетрациклином, а также омепразола с амоксициллином, тетрациклином ингибирующий фармакодинамический эффект омепразола на ключевые механизмы NO-образования не проявляется. А в комбинациях омепразола с метронидазолом (омепразол+ де-нол+ тетрациклин+ метронидазол) и омепразола с фуразолидоном (омепразол+ амоксициллин+ фуразолидон) ингибирующие эффекты омепразола, метронидазола и фуразолидона проявляются в виде фармакодинамического синергизма.

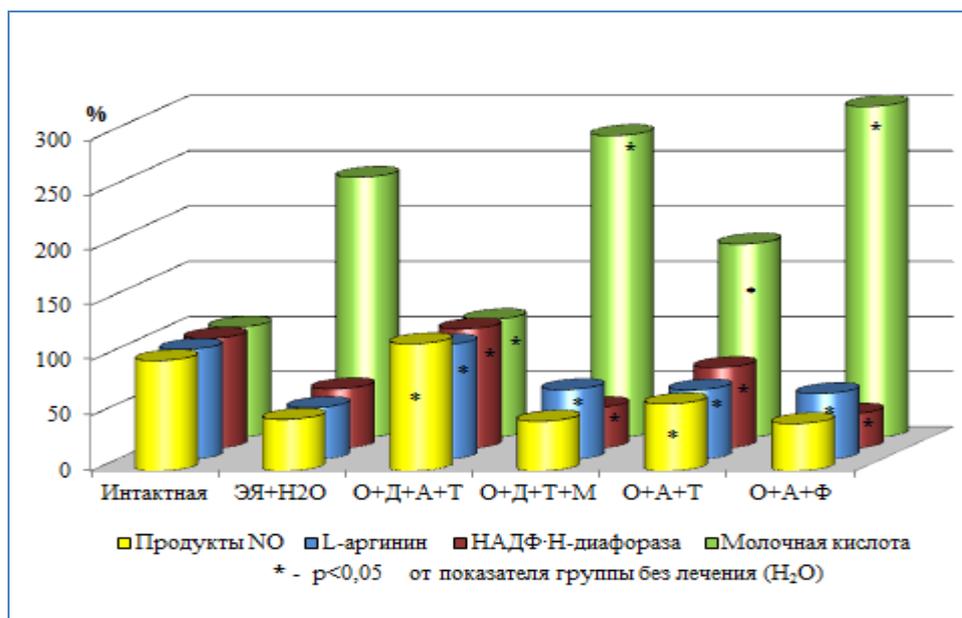


Рис. 2. Влияние стандартных схем quadri- и тройной терапии второй линии на состояние NO образования и анаэробного гликолиза в слизистой ткани желудка

В шестой главе диссертации «**Влияние препаратов и схем терапии второй линии язвенной болезни на скорость пероксидации липидов в слизистой ткани желудка**» описано влияние препаратов и различных схем терапии второй линии на состояние пероксидации липидов в эндоплазматическом ретикулуме клеток слизистой оболочки желудка.

Проведенные исследования показали, что омепразол оказывает на состояние ПОЛ прооксидантный эффект. Так, скорость НАДФ·Н-зависимого ПОЛ (НЗП) увеличивается на 34,5%, аскорбатзависимого (АЗП) – на 42,1%. Почти такой же эффект наблюдается и при применении метронидазола и фуразолидона. Де-нол оказывал антиоксидантный эффект. В этой группе содержание МДА снижалось на 26,3%, а скорость НЗП и АЗП – на 41,2% и 41,4%. Полученные в группах с тетрациклином и амоксициллином результаты были недостоверными по сравнению с таковыми в группе без лечения.

При комбинированном применении препаратов их фармакодинамический эффект на процессы ПОЛ несколько меняется. Квадритерапия с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином оказывает антиоксидантный эффект. В этой группе содержание МДА достоверно снижалось на 36,6%, скорость НЗП снижалась на 49,3%, а АЗП – на 48,0%.

При лечении животных квадритерапией с омепразолом, де-нолом, тетрациклином, метронидазолом в основном проявлялся прооксидантный эффект омепразола и метронидазола. В этой группе содержание МДА увеличивалось на 34,6%, а скорость НЗП и АЗП – соответственно на 42,6% и на 53,7%.

Сопоставимый прооксидантный эффект наблюдался при тройной терапии с омепразолом, амоксициллином, фуразолидоном. Содержание МДА и скорость НЗП и АЗП в этой группе увеличивалось достоверно по сравнению с группой без лечения.

При тройной терапии, состоящий из омепразола, амоксициллина, тетрациклина, прооксидантный эффект омепразола не проявлялся, такая комбинация оказывала антиоксидантный эффект.

Необходимо отметить, что некоторые стороны патогенеза и влияние этиопатогенетической терапии в экспериментальных исследованиях изучить невозможно. Также нельзя выяснить особенности взаимодействия агрессивно-протективных факторов при наличии хеликобактерной ассоциации и без неё. Не представляется возможным изучение динамики клинических симптомов при применении различных схем антихеликобактерной терапии и монотерапии при отсутствии хеликобактерной ассоциации. В клинических исследованиях особый интерес представляет оценка клинико-лабораторных показателей при эрадикации *H. pylori* или при монотерапии ингибиторами протонной помпы при отсутствии *H. pylori*.

В седьмой главе «Некоторые показатели защитных механизмов в слизистой гастродуоденальной зоны у больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в зависимости от хеликобактерной ассоциации. Изучение влияния некоторых схем квадритерапии второй линии на клинико-лабораторные показатели» для выяснения особенностей повреждения слизистого барьера и нарушения регенераторных процессов изучено содержание НСГ и его фракций, а также оксипролина и его фракций у больных с ассоциацией *H. pylori* и без неё, а также эти показатели в зависимости от тяжести болезни.

Проведённые нами исследования показали, что у больных с ЯБДПК при наличии *H. pylori* в слизистом барьере и в процессах регенерации происходят более выраженные нарушения, чем у больных без хеликобактерной ассоциации. При наличии *H. pylori* содержание НСГ в желудочном соке увеличилось на 113,3%, при этом содержание свободной порции оксипролина возросло на 64,7%, а связанной фракции снизилось на 46,5%. У больных с ЯБДПК без ассоциации с *H. pylori* эти изменения были менее выраженными.

Установлено, что изменение соотношения фракций НСГ в группах больных с хеликобактерной ассоциацией и без неё имеют свои отличия.

У больных с хеликобактерной ассоциацией содержание фукозы уменьшилось на 53,3%, а уровень сиаловых кислот и белка практически не отличались от контрольного.

У больных без *H. pylori* наблюдалось почти равномерное снижение всех фракций НСГ: так, содержание сиаловых кислот снижалось на 39,1%, фукозы – на 39,9%, белка – на 39,5%.

Выявленные нами нарушения позволяют утверждать, что при хеликобактерной ассоциации у больных с язвенной болезнью нарушение

слизистого барьера гастродуоденальной зоны характеризуется дефицитом основного углеводного компонента фукозы. Вероятно, это обусловлено несколькими механизмами. Возможно, фукоза как основной углеводный компонент является питательной средой для *H. pylori*. Другим механизмом может быть выработка фермента, направленная на расщепление фукозы.

Известно, что частота рецидивирования определяет тяжесть течения болезни. Изучение состояния слизистого барьера и регенераторных процессов в слизистой желудка в зависимости от тяжести болезни показало, что у больных с хеликобактерной ассоциацией содержание НСГ в желудочном соке имеет чёткую зависимость от тяжести болезни. При лёгкой степени тяжести содержания НСГ увеличивалось на 72,2%, при средней степени – на 118,7%, при тяжёлой – на 168,1%. У больных с ЯБДПК без хеликобактерной ассоциации такой закономерности не обнаружено. У больных как с лёгкой, так и со средней степенью тяжести уровень НСГ увеличивался почти одинаково и менее значительно, чем у пациентов с хеликобактерной ассоциацией.

Примечательно, что среди больных с ЯБДПК с хеликобактерной ассоциацией большинство были со средней степенью тяжести (59,7%), а среди больных без хеликобактерной ассоциацией – с лёгкой степенью тяжести (61,5%).

При изучении содержания фракций НСГ нами выявлено, что у больных с хеликобактерной ассоциацией снижение содержания фукозы в НСГ зависит от тяжести болезни. В этой группе независимо от степени тяжести содержание сиаловых кислот и общего белка оставалось неизменным.

Изучение содержания фракций НСГ в группе больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки без ассоциации с *H. pylori* различной степени тяжести выявило снижение всех фракций НСГ, которое не зависело от тяжести болезни.

При определении содержания фракций оксипролина у больных с хеликобактерной ассоциацией нами установлено, что содержание связанного оксипролина, необходимого для синтеза зрелого коллагена, снижается в зависимости от степени тяжести, тогда как уровень свободного оксипролина остаётся достоверно высоким.

У больных с ЯБДПК без ассоциации с *H. pylori* снижение процессов синтеза зрелого коллагена не зависело от степени тяжести болезни. У больных с лёгкой степенью тяжести содержание свободного оксипролина увеличилось на 3,1%, а связанного снижалось на 19,3%. Такие изменения содержания фракций оксипролина у больных этой группы было менее значительным, чем у пациентов с хеликобактерной ассоциацией. У больных со средней степенью тяжести результаты почти не отличались от таковых у больных с лёгкой степенью тяжести.

Для оценки эффективности проводимой терапии изучали динамику наиболее часто встречающихся симптомов болезни, таких как боль в эпигастральной области, изжога, в динамике определяли содержание нерастворимого слизистого геля и его углеводных и белковых компонентов в

желудочном соке, изучали эрадикацию *H. pylori*, в динамике проводили ЭГДФС.

Как показали исследования, обе схемы квадритерапии и монотерапия омепразолом почти одинаково влияют на динамику исчезновения клинических симптомов. В 1-й группе боль исчезала в среднем через $2,43 \pm 0,17$ дня, во 2-й – через $2,40 \pm 0,17$ дня, в 3-й – через $2,53 \pm 0,23$ дня. В те же сроки прекращалась изжога: в 1-й группе – через $2,04 \pm 0,18$ дня, во 2-й – через $2,22 \pm 0,19$ дня, в 3-й – через $2,37 \pm 1,08$ дня.

Нами установлено, что при проведении квадритерапии у больных, леченных омепразолом, де-нолом, амоксициллином и тетрациклином, содержание НСГ в желудочном соке снижалось на 47,2%. Во 2-й группе эффективность квадритерапии было менее выраженной. У пациентов без ассоциации с *H. pylori* при монотерапии наблюдалось отрицательное влияние препарата на слизистый барьер желудка. Содержание НСГ в желудочном соке достоверно возрастало на 21,8%.

Результаты изучения НСГ подтвердились и при изучении его фракций (рис.3).

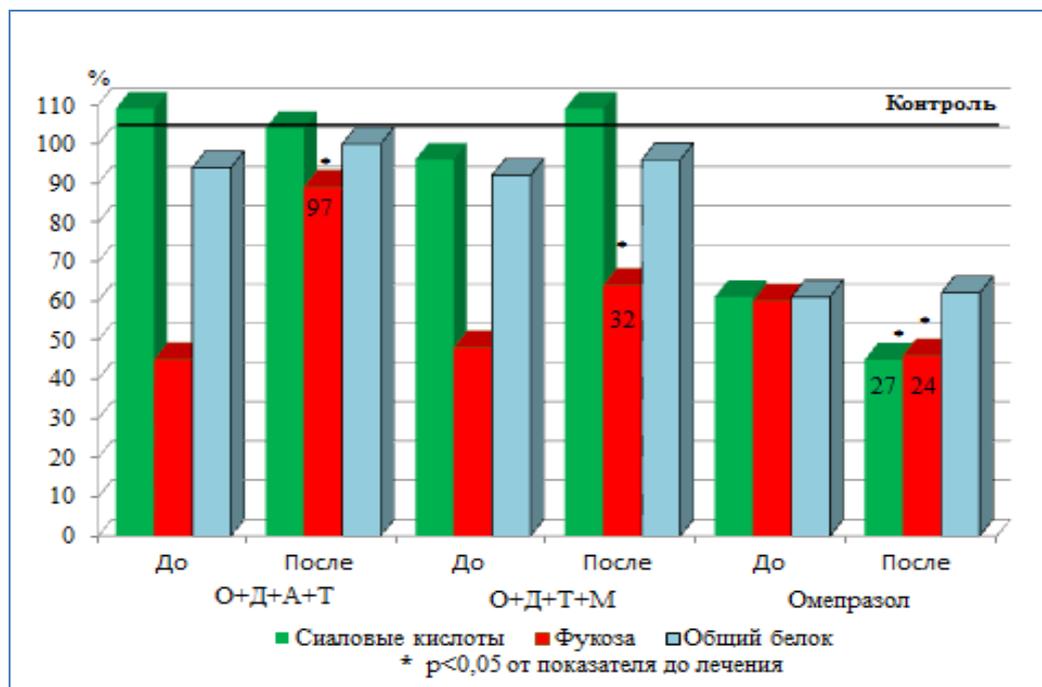


Рис.3. Эффективность стандартных схем квадритерапии и монотерапии с омепразолом на динамику изменения фракций нерастворимых гликопротеинов у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

У хеликобактер-ассоциированных больных (1-я гр.) в результате проводимой терапии содержание фукозы увеличилось на 96,9%, а уровень сиаловых кислот и общего белка оставался в пределах нормы. У пациентов 2-й группы содержание фукозы возрастало не столь значительно. У больных без хеликобактерной ассоциации имело место отрицательное влияние омепразола на содержание фракций НСГ, что, возможно, является причиной увеличения содержания НСГ. У больных этой группы содержание сиаловых

кислот по сравнению с данными до лечения снижалось на 27,0%, фукозы – на 24,0%, а содержание общего белка практически не менялось.

При изучении фракций оксипролина обнаружено, что по стимулирующему эффекту на процессы регенерации наилучшей является схема квадритерапии с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином (1-я гр.) (рис.4.). Квадритерапия с омепразолом, де-нолом, тетрациклином и метронидазолом практически не влияла на процессы регенерации (2-я гр.). Почти аналогичные результаты получены и у пациентов, получавших монотерапию с омепразолом (3-я гр.).

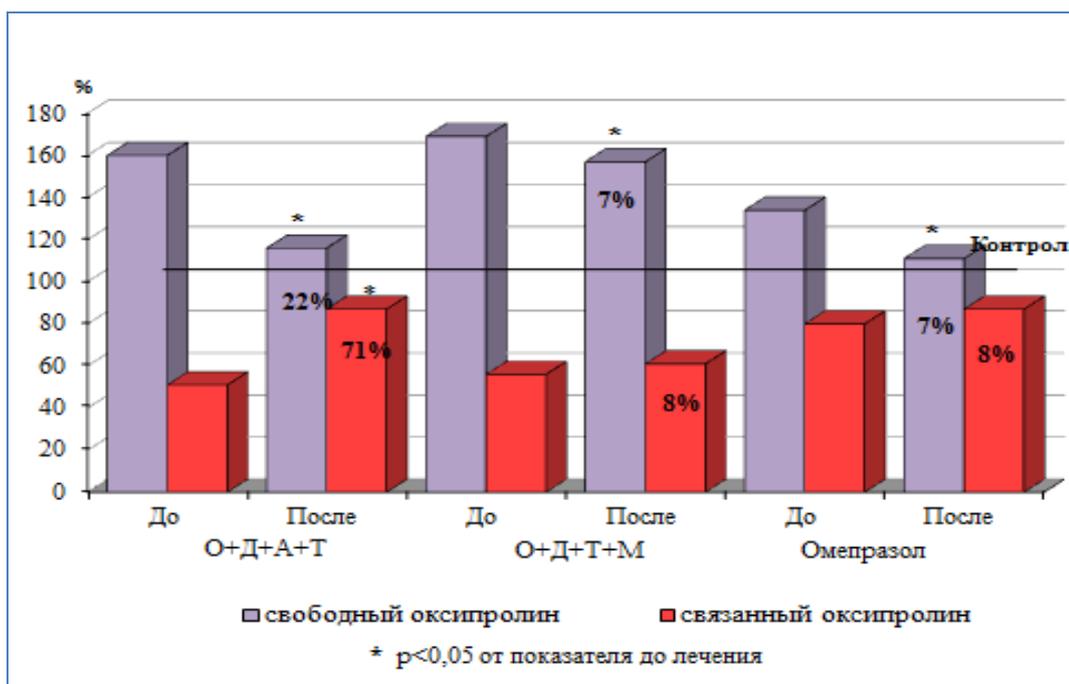


Рис. 4. Влияние стандартных схем квадритерапии и монотерапии с омепразолом на изменения соотношения фракций оксипролина в желудочном соке у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Эрадикационная активность схем квадритерапии в группах больных с хеликобактерной ассоциацией была почти одинаковой – соответственно 86,6% и 85,7%.

Несмотря на почти одинаковую частоту эрадикации, несколько иные результаты были получены при изучении частоты рубцевания (рис.5.). В 1-й группе в результате 4-недельной терапии полное рубцевание язвы наступило у 91,9% больных, во 2-й группе – у 80,0%. Среди пациентов без хеликобактерной ассоциации при монотерапии омепразолом полное рубцевание язвы наблюдалось у 76,9%.

Низкая частота рубцевания язвы у больных 2-й группы указывает на то, что схема квадритерапии с омепразолом, де-нолом, тетрациклином, метронидазолом недостаточно корректирует нарушенные механизмы синтеза слизистого барьера и коллагенообразования. Считаем, что низкая частота рубцевания язвы при монотерапии с омепразолом (3-я гр.) тесно

взаимосвязана с отрицательным влиянием препарата на механизмы защиты и рубцевания.



Рис.5. Влияние стандартных схем квадритерапии и монотерапии с омепразолом на частоту рубцевания язвы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При экспериментальной язве значительно снижается содержание функционирующих слизеобразующих клеток, что сопровождается подавлением синтеза нерастворимых гликопротеинов в слизистой ткани желудка. Препараты терапии второй линии оказывают разнонаправленное действие на состояние слизистого барьера. Омепразол, метронидазол и фуразолидон подавляют синтез слизистого барьера, по ингибирующему эффекту наиболее сильными являются метронидазол и фуразолидон. При применении де-нола количество слизеобразующих клеток и синтез нерастворимых гликопротеинов увеличивается. Тетрациклин и амоксициллин не влияют на синтез слизистого барьера.

2. Одной из причин подавления синтеза слизистого барьера желудка является снижение активности ферментов монооксигеназной системы. Компоненты тройной и квадритерапии омепразол, метронидазол и фуразолидон значительно подавляют активность ферментов, что является одним из причин отрицательного влияния их на синтез нерастворимых гликопротеинов. Де-нол оказывает индуктивное влияние, а тетрациклин и амоксициллин не влияют на активность ферментов МОС.

3. В плане коррекции нарушений синтеза слизистого барьера, дисфункции монооксигеназной системы в слизистой желудка наилучшей является квадритерапия омепразолом, де-нолом, амоксициллином и тетрациклином. Другая схема квадритерапии омепразолом, де-нолом, тетрациклином и метронидазолом подавляет эти механизмы. Подавляющим эффектом обладает и тройная терапия, состоящая из омепразола, амоксициллина и фуразолидона. А схема тройной терапии омепразолом, амоксициллином и тетрациклином практически не влияет на патогенетические механизмы синтеза слизистого барьера.

4. Фармакодинамические эффекты препаратов схем второй линии на синтез слизистого барьера и функционирование монооксигеназной системы слизистой желудка тесно взаимосвязаны с системой синтеза окиси азота. Омепразол, метронидазол и фуразолидон ингибируют синтез NO и увеличивают тканевую гипоксию. В плане коррекции нарушений в системе NO-образования и анаэробного гликолиза наиболее эффективным является де-нол. Тетрациклин и амоксициллин не действуют на механизмы образования NO и анаэробного гликолиза.

5. Особенности влияния препаратов схем терапии второй линии на механизмы NO-образования и процессов анаэробного гликолиза проявляется и на скорости перекисидации липидов в слизистой ткани желудка. Омепразол, метронидазол и фуразолидон оказывают прооксидантный фармакодинамический эффект на процессы перекисного окисления липидов. Де-нол оказывает антиоксидантный эффект, а амоксициллин и тетрациклин не влияют на скорость перекисидации липидов.

6. Стандартные схемы терапии второй линии, содержащие комбинацию омепразола с метронидазолом и омепразола с фуразолидоном, оказывают отрицательное влияние на механизмы синтеза оксида азота, стимулируют анаэробный гликолиз, увеличивают скорость перекисидации липидов. Поэтому для коррекции нарушенных механизмов NO-образования, анаэробного гликолиза и перекисного окисления липидов эффективным является квадритерапия с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином, менее эффективна тройная терапия с омепразолом, амоксициллином, тетрациклином, неэффективны квадритерапия с омепразолом, де-нолом, тетрациклином, метронидазолом и тройная терапия с омепразолом, амоксициллином, фуразолидоном.

7. У больных с ЯБДПК с хеликобактерной ассоциацией нарушение защитных механизмов сопровождается снижением синтеза слизистого барьера и нарушением регенераторных процессов. Повреждения слизистого барьера характеризуется значительным снижением основной фракции гликопротеинов фукозы, а регенераторных процессов – дефицитом связанного оксипролина. Недостаток фукозы и связанного оксипролина зависит от тяжести течения болезни. Определение содержания фукозы и связанного оксипролина в желудочном соке может служить диагностическим критерием оценки степени тяжести болезни у больных с хеликобактерной инфекцией. У больных с ЯБДПК без ассоциации с *H. pylori* повреждение слизистого барьера и нарушение процессов регенерации характеризуется равномерным и менее значительным снижением содержания фракций НГП и оксипролина. У этой категории больных изменения не зависят от тяжести болезни.

8. Стандартные схемы квадритерапии второй линии с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином и с омепразолом, де-нолом, тетрациклином и метронидазолом одинаково влияют на динамику клинических симптомов и частоту эрадикации *H. pylori*. Однако квадритерапия с омепразолом, де-нолом, тетрациклином, метронидазолом незначительно стимулирует синтез слизистого барьера и практически не влияет на механизмы коллагенообразования. В этом плане целесообразно применять квадритерапию с омепразолом, де-нолом, амоксициллином, тетрациклином, которая более эффективно влияет на нарушенные механизмы синтеза защитного слизистого барьера и процессы регенерации, что приводит к более высокой частоте рубцевания. При отсутствии хеликобактерной ассоциации монотерапия с омепразолом ингибирует механизмы синтеза слизистого барьера и практически

не влияет на процессы регенерации, что приводит к снижению частоты рубцевания язвы.

**SCIENTIFIC COUNCIL on AWARD of SCIENTIFIC DEGREE
of DOCTOR of SCIENCES 16.07.2013.Tib.17.02 of the TASHKENT
MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

PULATOVA NARGIZA IKHSANOVNA

**RELATIONSHIP DISORDERS BETWEEN AGGRESSIVE AND
PROTECTIVE FACTORS IN THE TREATMENT OF ULCER DISEASE
WITH SCHEMES OF SECOND LINE THERAPY**

**14.00.17 – Pharmacology and Clinical pharmacology
(medical sciences)**

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

Tashkent – 2016

The subject of doctoral dissertation is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under № 30.09.2014/Б2014.5.Tib435

The doctoral dissertation was carried out at the Tashkent Medical Academy.

Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on web page of scientific council (www.tma.uz) and on the Information-educational portal “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Scientific consultant: **Yakubov Abdusalol Vakhobovich**
Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents: **Choi Kee Don**
Doctor of Medical Sciences, professor

Sirotko Ilya Ivanovich
Doctor of Medical Sciences, professor

Fazilov Abdulkakor Vahidovich
Doctor of Medical Sciences, professor

Leading organization: Chonnam National University

Defence will take place «__» _____ 2016 at _____ at the meeting of the scientific council number 16.07.2013.Tib.17.02. at Tashkent Medical Academy to address: 100109, Uzbekistan, Tashkent, Almazar region, Farobi street, 2. Phone/fax : (99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mai.ru.

Doctoral dissertation is registered in Information-resource centre at Tashkent medical academy № __, wich possible to review in IRC (100109, Uzbekistan, Tashkent, Almazar region, Farobi street, 2. Phone/fax : (99871) 150-78-25)

Abstract of dissertation sent out on «__» _____ 2016 year
(mailing report № _____ on _____ 2016 year)

A.G.Gadaev
Chairman of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

M.Sh.Karimov
Scientific secretary of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, M D, professor

A.L.Alavi
Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

Intrroduction (Annotation of doctoral dissertation)

Topicality and demand of the subject of dissertation. In recent years in the world have been stabilization, and even a tendency to reduce in some countries the incidence of peptic ulcer disease due to the introduction of new approaches to the treatment of ulcer disease into clinical practice. The basis for this change was the discovery of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and its pathogenic role in the development of chronic gastritis and peptic ulcer disease. The results of studies conducted in different countries show that *H. pylori* is the cause of 100% of cases of chronic antral gastritis, 95% of all duodenal ulcers and almost 90% of benign gastric ulcers which are not medicinal.

Scientifically proven role of *H. pylori* in the development and, especially in the progression and recurrence of peptic ulcer disease dictates the need for antimicrobial (*H. pylori*) eradication therapy. The major reasons for such a treatment are the established data on the decline of the number of the relapses, the lengthening of remission and the diminution of the number of complications of peptic ulcer disease¹. Treatment of peptic ulcer disease is on eradicate of infection *H. pylori*, which allows to achieve ulcer healing, to prevent recurrence of the disease, and to prevent the development of complications. Modern approaches to the diagnosis and treatment of infection *H. pylori*, which meet the requirements of evidence-based medicine are reflected in the outcomes of international (the Maastricht Treaty 1-4, 1996, 2000, 2005 and 2010 respectively) conference held in Maastricht. As is shown by the data in the literature and the practice of the last decade, the negative impact on the results of *H. pylori* eradication has a resistance of microorganisms to antibiotics. According to the statistic of the world's leading research laboratories, the number of strains resistant to clarithromycin and a nitroimidazole derivative is increasing². Resistance significantly reduces the effectiveness of first-line regimens, so in the near future to second-line therapy will be given the priority³. Quadruple second-line regimens with proven efficacy of eradication should be utilised.

As is known, the pathogenesis of peptic ulcer disease is considered as the result of an imbalance between local factors "aggression" and "protection" with a predominance of "aggressive" factors and the weakening of "safe." And a decisive role is still played on "aggressive" factors, primarily acid peptic and infection - *H. pylori*. As the analysis of the literature shows the effectiveness of triple and quadruple schemes is studied only in terms of suppression and eradication of *H.pylori* secretion in patients with peptic ulcer disease. The influence of

1- Lee Y.C., Chen T.H., Chiu H.M. et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention // *Gut*. – 2013. – Vol. 62. – P. 676–682.

2- Mégraud F., Bénéjat L., Otsira Ngoyi E.N., Lehours P. Molecular Approaches to Identify *Helicobacter pylori* Antimicrobial Resistance. // *Gastroenterol Clin North Am*. – 2015. – Vol.44. (3). – P.577-596.

3- Olokoba A.B., Obateru O.A., Bojuwoye M.O. *Helicobacter pylori* eradication therapy: A review of current trends // *Niger Med. J*. – 2013. – Vol. 54, №1. – P.1-4.

components and schemes of antiulcer therapy on state factors of cytoprotection has not been investigated virtually¹.

According to Arakawa T. et al., the frequency of recurrence of peptic ulcer disease depends not only on the eradication of *H. pylori*, but also on the processes of regeneration and cytoprotection in the gastroduodenal mucosa. A decrease in mucus production or a change in its qualitative composition may be one of the reasons of ulceration². However, the relationship of *H. pylori* as a factor of aggression and slime-forming function of the stomach as a protective factor remains unexplored.

This research work was been carried out within the framework of the achievement of the assignments set by the Decree of the President of Republic of Uzbekistan № PD-1652 "About measures on the further deepening of reformation of the health care system" from 28.11.2011 year.

Conformity of research to priority directions of development of a science and technologies of republic. This work was performed in accordance with the priority areas of the development of science and technology of the republic №6 "Medicine and pharmacology" in the framework of SSTP-9 "Development of new technologies for prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of human diseases."

Review of foreign scientific researches on the subject of dissertation. By examining the role of *H. pylori* in the development of peptic ulcer disease, standardization and optimization of the proposed schemes anti-ulcer therapy, as well as the development of new treatment regimens in advanced research centers and universities such as the Otto-von-Guericke University of Magdeburg (Germany), Department of Bacteriologie, INSERM U853, Université Bordeaux Segalen (France), Trinity College, Dublin, Adelaide and Meath Hospital (Ireland), University of Nottingham (Great Britain), Spire Leeds Hospital (Great Britain), University of Bologna, (Italy), Division of Applied La Princesa (Spain), Medical Center Houston (Texas, USA), Henry-Dunant Medicine, Aberdeen University (Great Britain), Hospital Universitario de Hospital (Greece), Erasmus University Medical Center (Netherlands) where research work is being conducted.

As a result of scientific research to improve the effectiveness of treatment of patients with peptic ulcer disease, a number of scientific and practical results were received: specific indications for treatment of infection *H. pylori* identified, treatment algorithm of treatment and schemes of eradication therapy was developed (European Helicobacter Study Group, Otto-von-Guericke University of Magdeburg, Germany), it is proved that the prolongation of treatment up to 10-14 days increases the effectiveness to on 5-10% (University of Firenze, Italy), safety and efficiency of high-dose proton inhibitors pompy has been proven (Hospital Universitario de La Princesa, Spain).

1- Циммерман Я.С. Гастроэнтерология: руководство. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 816 с.

2- Arakawa T., Watanabe T., Tanigawa T. et al. Quality of ulcer healing in gastrointestinal tract: Its pathophysiology and clinical relevance // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18 (35). – P. 4811-4822.

Nowadays, the research work is carried out on the priority areas such as the study of regional sensitivity of *H. pylori* and on the basis of the sensitivity of a particular region to development of a treatment regimen, develop new schemes of eradication therapy in view of reducing the effectiveness of the traditional circuits, reducing the side effects of anti-ulcer therapy.

Degree of study of problem. In the last decade, there was evidence that the components of triple therapy may affect adversely on the protective mechanisms of the gastroduodenal zone. According to some authors, the triple eradication therapy delays the repair of mucosal ulcers. At the eradication therapy of chronic gastritis apoptotic index is increased¹.

It is found that the components of triple therapy of omeprazole, metronidazole and clarithromycin inhibit the synthesis of mucosal barrier in the treatment of peptic ulcer. It is shown that triple therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and metronidazole slows down the regenerative processes, which is a consequence of the negative impact of the components of this circuit on the state of aggressive-protective factors (Паттахова М.Х., Якубов А.В., Саидова Ш.А)².

Until now, it was not possible to explain the absence of ulcers in the presence of *H. pylori*, or the presence of ulcers in the absence of *H. pylori*. Changes have not been studied in the presence of the protective mechanisms with *H. pylori* association and without it. There is no data on the influence of drugs and patterns of *H. pylori* therapy, especially the second line, on the other pathogenetic mechanisms ulcerogenesis. Choices of second-line therapy is carried out empirically, focusing on the eradication activity, excluding the impact of these schemes on other factors of etiopathogenesis.

Considering the above, the study of the influence of components and circuits second-line therapy for aggressive relationship-protective factors in the treatment of peptic ulcer disease is a very actual problem of modern gastroenterology and clinical pharmacology.

Connection of subject of dissertation with the plans of scientific research works of the higher education institution where the dissertation was made. Dissertation is carried out in accordance with the plan of scientific research work of the Tashkent Medical Academy № 01.070070 on the theme of: “Features of changes of pathogenetic mechanisms in the development of various pathological conditions and the development of optimal pharmacotherapy” (2011-2014 y.).

Purpose of the research: to study the influence of components and schemes of second-line therapy on the state of aggressive-protective factors in the gastroduodenal mucosa and to to develop the scientific foundations for determine the effectiveness treatment regimens of peptic ulcer.

1-Канонов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно клеточные механизмы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – №3. – С. 12-16.

2-Паттахова М.Х., Якубов А.В., Саидова Ш.А. Эффективность некоторых производных нитроимидазола на ферментативные механизмы цитозащиты в слизистой желудка при экспериментальной язве // Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 5-й науч. междунар. конф. (Паттайя (Таиланд), 2008) // Современные наукоемкие технологии. – 2008. – №3. – С. 90.

In accordance with the purpose of study, the next **tasks of the research** were solved:

- to conduct comparative study of the influence of drugs and regimens on second-line therapy for synthesis of insoluble glycoproteins (IGP) in the gastric mucosa in experimental ulcer (EU);

- to explore the pharmacodynamic effects of drugs and schemes of the standard second-line therapy to the state of functioning mucus producing cells in the mucosa in experimental gastric ulcer;

- to evaluate the dynamics of the NO-formation and anaerobic glycolysis in the application of drugs and regimens for second-line therapy on model of experimental ulcers;

- to explore the pharmacodynamic effects of drugs and the standard second-line regimens on the activity of enzymes of the monooxygenase system (MOS) in the gastric mucosa;

- to conduct comparative study of the influence of drugs and regimens second line on the rate of lipid peroxidation (LPO) in the mucosal tissue of the stomach in the experiment;

- to explore the features of cytoprotection and regenerative processes in patients with duodenal ulcer disease (PUD), depending on the association of *H. pylori*;

- in a comparative perspective to study the effectiveness of standard quadrupul schemes of second line on some clinical and laboratory parameters in patients with PUD.

Object of the research. The experimental part of the work was carried out on 156 adult male albino rats of a mixed population. Clinical studies were conducted in 98 patients with duodenal ulcer admitted to the hospital in the acute phase of the disease. of the study were 312 patients with combined injuries of the facial bones.

Subject of the research – mucosal layer scraped from the stomach of 156 rats, gastric juice, gastric biopsy material from 98 patients with peptic ulcer disease.

Methods of the research. In the process of research experimental, conventional clinical, biochemical, histological, morphological, instrumental, and statistical methods were used.

Scientific novelty of the dissertation research consists of following:

- for the first time in the comparative direction proved pharmacodynamic effects of drugs and schemes of second-line therapy on the state aggressively protective factors in the mucosal tissue of the stomach in experimental ulcer;

- for the first time positive drug interactions were revealed when applied quadruple therapy consisting of omeprazole, de-nol, amoxicillin, tetracycline, and the triple therapy consisting of omeprazole, amoxycillin, and tetracycline and also, scheme quadruple therapy with omeprazole, de-nol, tetracycline, metronidazole and triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and furazolidone affect the protective factors and aggression negatively;

for the first time the features of cytoprotection and regenerative processes in patients with duodenal ulcer disease, depending on the association of *H. pylori* has been explored;

it is first established that in patients with *H. pylori* association the violation of synthesis of mucous barrier is characterized by increases content of fucose, while regenerative processes in mucosa by the deficiency of bound oxyproline

for the first time diagnostic criterion for assessing the severity of disease and association of *Helicobacter pylori* infection was proposed;

it was first established that quadruple therapy with omeprazole, de-nol, amoxicillin, tetracycline, which more effectively affect the impaired mechanisms of synthesis of the protective mucosal barrier and regeneration processes, leads to a higher frequency of scarring ulcers in patients with duodenal ulcer disease.

Practical results of the research consist of the following:

it is shown that, second-line therapy drugs omeprazole, metronidazole and furazolidone inhibit the synthesis of mucosal barrier, tetracycline and amoxicillin are not affected, de-nol increases the amount mucus producing cells and stimulates the synthesis of mucosal barrier;

multidirectional effect of components and schemes of second-line therapy is due to an inhibitory effect of omeprazole, metronidazole and furazolidone, inertness of tetracycline, amoxicillin and the inductive effect of de-nol on the enzyme activity of the monooxygenase system;

in terms of correction of mentioned disorders, it is advised to use a second line quadruple therapy with omeprazole, de-nol, amoxicillin and tetracycline, while other circuits are not effective;

omeprazole, metronidazole and furazolidone inhibit NO synthesis and increase tissue hypoxia, while amoxicillin, tetracycline has no effect on these mechanisms, and de-nol corrects;

it is established that drug schemes of second-line therapy have a similar effect on the processes of oxidative stress;

schemes of second-line therapy with omeprazole, de-nol, amoxicillin, tetracycline effectively correct the broken processes of NO formation and oxidative stress. Other schemes are less effective;

patients with duodenal ulcer with *H. pylori* associated violation of protective mechanisms in the gastroduodenal zone caused by a deficiency of fucose and bound hydroxyproline, depend on the severity of the disease. Identified patterns are not observed in patients without *H. pylori*;

standard regimens of second line quadruple therapy are affect equally on the dynamics of clinical symptoms and the frequency of eradication *H. pylori*. However quadruple therapy with omeprazole, de-nol, amoxicillin, tetracycline is the best in terms of stimulation of protective mechanisms.

Reliability of results of research is confirmed based on the fact of all objective clinical, instrumental, histological, biochemical and statistical methods.

Theoretical and practical value of the research results:

Our results supplement the theoretical and practical knowledge about the features of the influence of components and circuits of the second line on the

relationship between aggressive and protective factors in the mucosal tissue in the treatment of gastroduodenal ulcer disease.

In the treatment of duodenal ulcer with *H. pylori* association it is appropriate to use the second line schemes of triple and quadruple therapy, including omeprazole with metronidazole and omeprazole with furazolidone. When choosing a standard second-line regimens quadruple therapy scheme should be used with omeprazole, de-nol, amoxicillin, tetracycline, and triple therapy with omeprazole, amoxicillin, tetracycline. For correction of the broken relationship of aggressively protective factors in the treatment of peptic ulcer disease it is inappropriate to use the quadruple therapy scheme with omeprazole, de-nol, tetracycline, metronidazole and triple therapy with omeprazole, amoxicillin, furazolidone. Patients with duodenal ulcer with *H. pylori* association mucosal barrier damage is characterized by a deficiency of fucose and regenerative processes - reduction of bound hydroxyproline. Lack of fucose and bound hydroxyproline depends on the severity of the disease, which should be used as a diagnostic criterion for determining the severity and frequency of recurrence of the disease. In the absence of *H. pylori* mucosal barrier damage is characterized by a decrease in the content of all factions of the IGP and the content of bound hydroxyproline is virtually unchanged. The data obtained can be used in determining the presence or absence of *H. pylori*.

Realization of results of the research. Results of the study presented in the form of methodical recommendations "Modern approaches to the treatment of gastric ulcer and duodenal ulcer," which is implemented in practical public health such as 1st clinic of Tashkent Medical Academy and Republic Specialized Scientific-Practice Centre of Therapy and Medical Rehabilitation (the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan Certificate, 2015№ 84-3/34 of January 11, 2016). At the same time practitioners were given on opportunity to choose the most effective schemes of second-line therapy among proposals by consensus Maastricht III. It is revealed that the effectiveness of the proposed treatment regimen was higher by 18%.

Approbation of results of research. The main provisions of the dissertation were reported at the scientific-practical conference "Days of Young Scientists" (Tashkent, 2012.), The scientific-practical conference "Actual problems of therapeutic diseases" (Tashkent, 2011.), The International Slavic-Baltic scientific forum "St. Petersburg-Gastro -2012", The International Extramural scientific-practical Conference "Problems of medicine: theory and Practice" (Novosibirsk, 2012.), at the II International Scientific and Practical Conference "Actual problems of medicine" (Baku 2013.), at the VI Congress of Physicians of Uzbekistan "Actual problems of internal diseases" (Tashkent 2013.), in the International Scientific-practical Conference "Social Sciences and Humanities in the Modern World" (Makhachkala 2014.) at scientific seminars with the participation of the department of clinical pharmacology, faculty and hospital therapy of medical faculty and internal diseases of medical -prophylactic faculty, internal medicine for the preparation of the GP II in caperation with endocrinology, pharmacology (19.06.2014), at the meeting of scientific seminar dedicated council (01.06. 2015).

Publication of results of research. On the topic of the dissertation 26 scientific works, including 15 scientific articles, 10 abstracts, and 1 methodological recommendation were published. Among these, 11 articles were published in journals recommended by the Higher Attestation Commission of Uzbekistan, as well as two articles on printed materials of scientific practical conferences.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation presented on 185 pages of a computer set, consists of an introduction, literature review, materials and methods, 5 chapters on the results of own research, discussion, conclusions and recommendations for action. The work is illustrated with 27 figures and 32 tables. The list of references includes 359 sources, including 155 in Russian and 204 in foreign languages.

MAIN CONTENTS OF THE DISSERTATION

In the introduction the actuality of the theme is depicted, the aims and objectives of the study are formulated as well as its scientific novelty and practical significance. Moreover the provisions for the defense are presented.

The first chapter of the dissertation “**The modern approaches to etiopathogenesis and eradication therapy of peptic ulcer**” analyzes current views on the etiopathogenesis of peptic ulcer disease, state-of-the choice of treatment schemes, their influence on the pathogenetic links in this condition, and it is set out about the advantages and disadvantages of eradication schemes and prospects of their application.

The second chapter of the dissertation “**Investigation and assessment of the experimental and clinical material on the treatment of ulcer disease**”, describes a general characterization of the experimental and clinical material, laboratory and instrumental methods.

Experiments were carried out in two series on 156 white male mixed population rats weighing 150-190 g. In each series biochemical studies were performed in 13 groups of animals, for 6 animals in each.

The model of experimental ulcers was obtained by the method of V.A. Vertelkin modification I.A. Losev et al. The animals were divided into the following groups: 1st group - intact; 2nd group - animals with the experimental ulcer; 3rd group - animals with EU treated H₂O (without treatment); 4th group animals with EU + omeprazole; 5th group - animals with EU + de-nol; 6th group - animals with EU + metronidazole; 7th group - animals with EU + tetracycline; 8th group - animals with EU + furazolidone; 9th group - animals with EU + amoxicillin; 10th group - animals with EU + omeprazol+ de-nol + amoxicillin + tetracycline; 11th group - animals with EU + omeprazole + de-nol + tetracycline + metronidazole; 12th group - animals with EU + omeprazole + amoxicillin + tetracycline; 13th group - animals with EU + omeprazole + amoxicillin + furazolidone.

Drugs were administered orally as an aqueous suspension for 10 days at the following doses: omeprazole - 50 mg/kg, de-nol - 10 mg/kg, metronidazole - 50 mg/kg, tetracycline -50 mg/kg, furazolidone - 100 mg/kg, amoxicillin: - 40 mg/kg.

For the treatment 4 regimen of the second line therapy were used: 2 quadruple therapy scheme consisting of omeprazole, de-nol, amoxicillin, tetracycline and omeprazole de-nol, tetracycline, metronidazole, recommended by third Maastricht agreement; 2 schemes triple therapy consisting of omeprazole, amoxicillin, tetracycline and omeprazole, metronidazole, furazolidone recommended by the fourth Moscow agreement, adopted on the 10th Congress of the scientific organization of gastroenterologists March 5, 2010.

State of mucosal barrier of the stomach, indicators of NO-formation and anaerobic glycolysis, the rate of lipid peroxidation and the status of the MOS in mucosal tissue of the stomach were studied in animals.

In the first series of experimental studies the contents of functioning mucus producing cells in the antrum and have been investigated together with the content of carbohydrate and protein fractions of insoluble glycoproteins in suspension of mucosal tissue of the stomach.

For counting mucus producing cells histochemical method was used for detection of glycoproteins (SHICK-reaction), content was calculated by counting the total number of cells in a standard field of view.

Sialic acid content was determined by the method of L.Linevich (1962), fucose method proposed by P.D. Rabinovich et al. (1979), total protein content by the method of O.H. Lowry et al. (1951).

In the second series of experimental studies in the mucosal tissue of the stomach were studied the activity of enzymes of the monooxygenase system, the state of NO-formation and anaerobic glycolysis, as well as the content and the rate of lipid peroxidation products. All studies were carried out in the microsomal-cytosolic fraction of the homogenate of gastric mucosa.

In the supernatant fraction of tissue homogenate gastric activity-N-aminopyrine demethylase was evaluated by the method of R.Popov (1973). Microsomal NADPH-cytochrome- c-reductase was determined by the method of S. Williams (1951), results were expressed as nmol/min/mg.

The formation of NO in the mucosal tissue of the stomach were studied by determining its products nitrite and nitrate (Green LC et al., 1982) in the microsomal fraction. The content of the amino acid L-arginine in the supernatant fraction of the mucous homogenate was determined by the method of A. Steven et al. (1988). Activity marker of NO-synthase - NADPH·H-diaphorase - was determined by the method of V.T. Hope et al. in modification with A.S. Komarin et al. (2001).

Lactic acid content was determined by the method of I.S. Balohovskiy, Y. Natochin (1997).

The content of malondialdehyde (MDA) in the supernatant was determined by the method of L.I. Andreeva et al. (1988). The rate of spontaneous and initiated peroxidation of membrane lipids of microsomes was determined by the method of Y. Vladimirov, A.I. Archakova (1975).

The clinical part of the study was carried out in the Department of Gastroenterology 1st clinic of the Tashkent Medical Academy. Under observation were 98 patients with duodenal ulcer in acute phase aged from 18 to 50, including

54 men and 44 women. PUD diagnosis in the acute phase was verified on the basis of complaints, anamnesis, objective data and EGDFS.

Ulcer history ranged from 6 months to 15 years. In 35 (35.7%) patients with recurrences were observed once a year with certain seasonality. According to the classification by I.I. Degtyareva (2004), the disease in these patients corresponded with mild severity. 53 (54.1%) patients were relapsing 2 times a year (the average severity). 10 (10.2%) patients had an exacerbation of the disease 3 times a year or more (severe degree).

Patients were divided into three groups. 37 patients with PUD 1st group received standard scheme second line quadruple therapy consisting of omeprazole, de-nol, amoxicillin and tetracycline. 35 patients in group 2 received another scheme second line quadruple therapy consisting of omeprazole, de-nol, tetracycline and metronidazole. Drugs administered in standard dosages: omeprazole - 20 mg 2 times a day for 10 days and thereafter 20 mg once a day for 18 days, de-nol - 120 mg 4 times daily, metronidazole - 500 mg twice a day, tetracycline - 500 mg four times a day, amoxicillin - 1000 mg two times a day. All patients received antibiotics for 10 days. Clinical and laboratory parameters were also studied in 26 patients with duodenal ulcer without association with *H. pylori*, that are included in the third group. These patients received a dose of omeprazole of 20 mg twice a day for 10 days and thereafter 20 mg once per day for 18 days.

On the effectiveness of schemes quadruple therapy and monotherapy were judged by the dynamics of clinical symptoms, mucosal content of insoluble gel (IMG) and its fractions, fractions of hydroxyproline in the gastric juice, eradication of *H. pylori* and the frequency of scarring ulcers were studied in dynamics.

The dynamics of the most common clinical symptoms such as epigastric pain and heartburn, noted in the observation sheet on days: pronounced (++), moderate (+), absent (0).

IMG content was determined by the method of A. Fischer et al. (1989). Fractions of IMG (fucose, sialic acid, total protein) were measured in suspension the methods described above.

The content of free and bound hydroxyproline in the gastric juice was determined by the method of T.K. Osadchuk et al. (1982).

Association of *H. pylori* and its eradication was determined at admission of patients using the urease test, modified by L.G. Bajenov (1994) and by the end of the 4th week (28-30th day.) by the urease test and cytologic method based on the detection of bacterial bodies in impression smears of biopsy specimens of gastric mucosa (A.A Kiskun. 2002).

EGDFS was produced by endoscope of company "Olimpus" (Japan) at admission and after 28 days of treatment.

The obtained results were statistically processed using the software package Microsoft Office Excel. For a statistically significant change confidence level $P < 0.05$ was taken.

The third chapter of the dissertation **“Comparative estimation of efficiency the influence of some components and cschemes of second-line therapy to the state gastric mucosal barrier in experimental ulcer”** describes the contents of

fractions IGP and the number of functioning mucous producing cells in the mucosal tissue of the stomach in applying the various components and schemes of second-line therapy in the treatment of experimental ulcers.

As is shown by studies conducted by us, second-line therapy drugs have multidirectional pharmacological action on the state of the gastric mucosal barrier. Omeprazole, metronidazole and furazolidone inhibit the synthesis of mucosal barrier. On treatment with omeprazole content of sialic acid, fucose and protein decreases. Total content of fractions IGP compared with a group of animals without treatment decreased by 33,0%. In the groups of animals treated with metronidazole and furazolidone, IGP level decreased more markedly than in the group with omeprazole. De-nol had a stimulating effect on gastric mucosal barrier. The animals in this group had the sialic acid content increased by 63,2%, fucose – 72,9% total protein – 50,8%. In the treatment of tetracycline and amoxicillin an increased trend of synthesis of mucosal barrier was observed, but the results were not significant.

Pharmacodynamics effects of drugs which we studied were confirmed in the study of the content of mucous producing cells in the mucosal tissue of the stomach.

In groups of animals treated with omeprazole, metronidazole and furazolidone, number mucous producing cells in the gastric mucosa tissue decreased. In groups with tetracycline and amoxicillin number of cells did not change, whereas in the group with de-nol increased.

In applying quadruple therapy consisting of omeprazole, de-nol, amoxicillin and tetracycline, there was an increase in the content of the IGP and mucous producing cells (Figure 1).

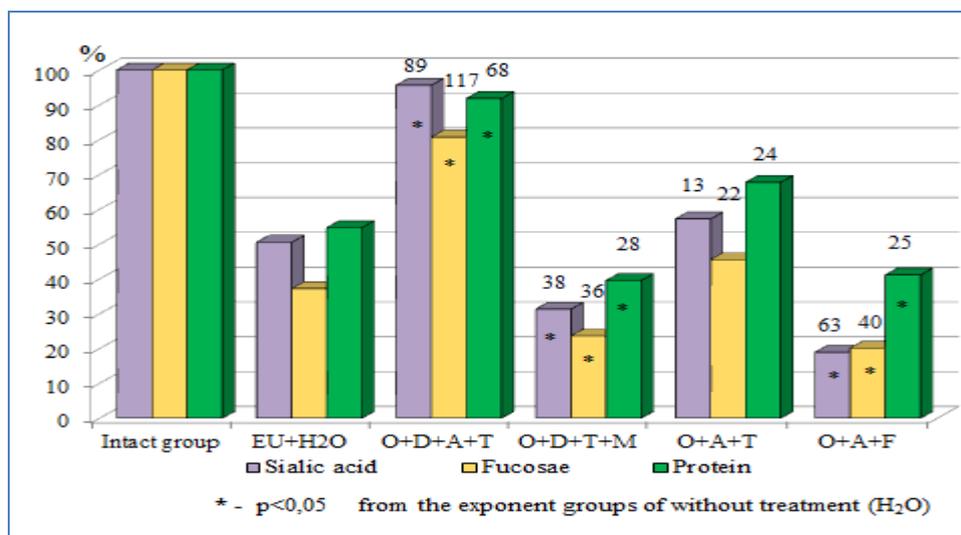


Figure 1. The content of the fractions of IGP in gastric mucosal tissue in the treatment of experimental ulcers with second line triple and quadruple schemes

Note to Figure 1: EU-experimental ulcer; O- omeprazole; D- de nol; A amoxicillin; T tetracycline; M metronidazole; F-furazolidone.

Quadruple therapy including omeprazole, de-nol, tetracycline and metronidazole, exerted an inhibitory effect on the mechanisms of the protective barrier. In this group of sialic acid contents decreased by 38,0%, fucose - by 36,5%, total protein – 27,8%, the number of functioning mucous producing cells – 32,1%. Triple therapy also had an overwhelming effect consisting of omeprazole, amoxicillin and furazolidone. A scheme including omeprazole, amoxicillin and tetracycline, has practically no effect on the number of mucous producing cells and synthesis of insoluble glycoproteins.

In the fourth chapter of the dissertation **“Pharmacodynamic effect of the drug and schemes of second-line therapy to enzyme activity of monooxygenase system in the mucous tissue of the stomach in experimental ulcer”** the pharmacodynamic effects of study drugs to activity of aminopyrine-N-demethylase and NADPH-cytochrome- c-reductase in the mucosal tissue in experimental gastric ulcer were presented.

Our studies have shown that in experimental ulcer activity of aminopyrine-N-demethylase reduced by 2 times and the activity of NADPH-cytochrome- c-reductase went down by 2,4 times. Omeprazole, metronidazole and furazolidone have the inhibitory effect on the enzyme activity of MOS. In the group of animals treated with omeprazole activity aminopyrine-N-demethylase activity was decreased by 39,0%, and NADPH cytochrome-c-reductase – 40,5%. In the group with active metronidazole aminopyrine-N-demethylase was decreased by 57,9%, while in the group with furazolidone – 45,3%. Almost similar changes were observed in the activity of NADPH-cytochrome-c-reductase in both groups. In the groups of animals treated with amoxicillin and tetracycline, the activity of enzymes MOS has not changed. In the group with de-nol activity of aminopyrine-N-demethylase was increased by 41,0%, and activity of NADPH-cytochrome-c-reductase - by 23,7%.

It should be noted that the data on the effect of drugs we studied the state of the enzymes of MOS confirm the special role of this system in the synthesis of mucosal barrier.

We have found that in applying quadruple therapy with omeprazole, de- nol, amoxicillin and tetracycline inhibitory effect of omeprazole is not shown, and the inductive effect of de-nol potentiated. In applying quadruple therapy with omeprazole, de-nom, tetracycline and metronidazole inductive pharmacodynamic effect de-nol is suppressed, and the inhibitory effect of omeprazole and metronidazole increases. The triple therapy consisting of omeprazole, amoxycillin and tetracyclines, inert against enzyme activity MOS. In the application of the other schemes triple therapy with omeprazole, amoxicillin and furazolidone inhibitory pharmacodynamic effect of omeprazole and furazolidone increases as additive interaction.

The fifth chapter of the dissertation **"Evaluation of the pharmacodynamic effects of the drug and standard schemes of second-line treatment of peptic ulcer on indicators of NO-formation and anaerobic glycolysis in the mucosal tissue of the stomach in experimental ulcer"** is devoted to the results of the study of changes in the NO-formation and their correction, as well as the

assessment of the extent of anaerobic metabolism in the application of drugs and the various schemes of second-line therapy.

It has been established that one of the important factors of gastroduodenal mucosal cytoprotection field is NO. Inadequate functioning of the NO-education is becoming a major pathological mechanism ulcerogenesis.

As shown by studies conducted by us, at an experimental ulcer the content of the products NO reduced by almost 3 times, and the level of lactic acid increased by 2,5 times. This is accompanied by a decrease in the content of L-arginine and 2,1 times the activity of NADPH·H -diaphorase 1,8. These results suggest that in experimental ulcer pathogenetic mechanism dysfunctional system of L-arginine, nitric oxide is a failure of the substrate L-arginine and reduced activity of NADP · H-diaphorase, which subsequently leads to a decrease in NO-formation process in violation of the microcirculation, tissue hypoxia and increased formation of lactic acid.

In the treatment of animals with omeprazole, content of products NO did not change, and the level of lactic acid was reduced by 27,5%. In this case, there was a significant increase in the content of L-arginine by 35,0% and decreased activity of NADP·H-diaphorase by 31,6%.

These results suggest that the application of omeprazole in the NO-formation formed some imbalance, which is accompanied by an increase in the substrate of NO and decreased activity of the enzyme NO-primary education NADPH·H-diaphorase. Ultimately, the amount of generated NO does not change, remaining low. Probably omeprazole tissue hypoxia affects other mechanisms, as evidenced by significant decrease of the level of lactic acid.

In the treatment of de-nol content of products NO increased by 84,1%, L-arginine - by 81,2%, the activity of NADPH·H-diaphorase - by 49,6%. The content of lactic acid in comparison with the untreated group was reduced by 43,5%.

In the application of metronidazole and furazolidone there was a significant increase in NO and products of lactic acid. The content of L-arginine in the mucosal tissue of the stomach did not change. In these groups, the activity of NADPH·H-diaphorase decreased respectively by 24,6 and 35,8%.

In the treatment quadruple therapy with omeprazole, de-nol, tetracycline, metronidazole and triple therapy with omeprazole, amoxicillin, furazolidone content of products of NO in mucosal tissue did not change, although the content of L-arginine significantly increased (Figure 2.).

There was a significant increase in the content of lactic acid and decrease in activity of NADPH·H-diaphorase. The results obtained suggest that the combined use of omeprazole de-nol, amoxicillin, tetracycline and omeprazole with amoxicillin, tetracycline inhibiting the pharmacodynamic effect of omeprazole on key mechanisms of NO-formation does not occur. And in combination with metronidazole omeprazole (omeprazole + de-nol + tetracycline + metronidazole) and omeprazole with furazolidone (omeprazole + amoxicillin + furazolidone) inhibitory effects of omeprazole, metronidazole and furazolidone are manifested in the form of pharmacodynamic synergy.

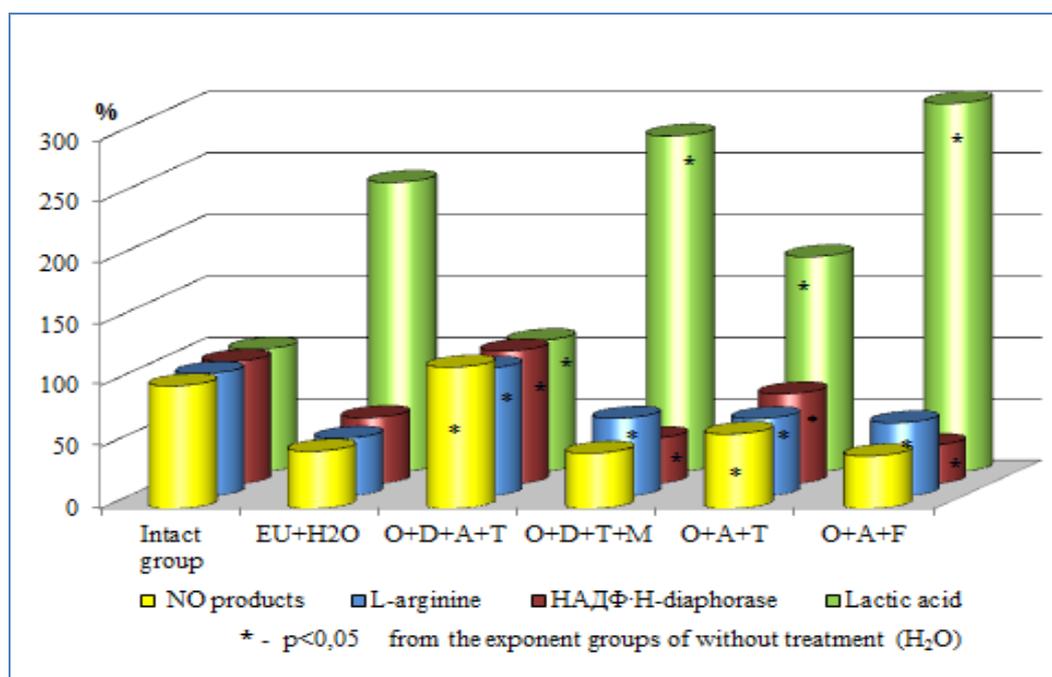


Figure 2. The effect of standard second-line schemes quadruple and triple therapy on the condition of NO formation and anaerobic glycolysis in the mucosal tissue of the stomach

In the sixth chapter "**Influence of drugs and schemes of second-line therapy of peptic ulcer on the rate of lipid peroxidation in the mucosal tissue of the stomach**" describes the effect of various drugs and second-line regimens in the state of lipid peroxidation in the endoplasmic reticulum of cells of the gastric mucosa.

Studies have shown that omeprazole has prooxidant effect on the state of lipid peroxidation. Thus, the rate of NADPH·H-dependent lipid peroxidation (NDP) increased by 34,5%, askorbat depended (ADP) - by 42,1%. Much the same effect can be observed in applying metronidazole and furazolidone. De-nol has antioxidant effect. In this group, MDA content decreased by 26,3%, and the rate of NDP and ADP - by 41,2% and 41,4%. The results obtained in groups with amoxicillin and tetracycline were unreliable as compared with the ones in the untreated group.

By the combined usage of drugs, their pharmacodynamic effect on the processes of lipid peroxidation is somewhat different. Quadruple therapy with omeprazole, de-nol, amoxicillin, tetracycline has an antioxidant effect. In this group, MDA content was significantly reduced by 36,6%, the rate of NDP was reduced by 49,3%, while the ADP - by 48,0%.

In the treatment of animals quadruple therapy with omeprazole, de-nol, tetracycline, metronidazole, mainly manifested prooxidant effect of omeprazole and metronidazole. In this group, MDA content increased by 34,6%, and the rate of NDP and ADP - 42,6% and 53,7% respectively.

Comparable prooxidant effect was observed with triple therapy with omeprazole, amoxicillin, furazolidone. MDA content and the rate of NDP and

ADP in this group increased significantly compared with the group without treatment.

In the triple therapy consisting of omeprazole, amoxicillin, tetracycline, prooxidant effect of omeprozol was not shown, this combination has an antioxidant effect.

It should be noted that to explore some aspects of the pathogenesis and the influence of etiopathogenetic therapy in experimental studies is impossible. It's also not viable to figure out features of the interaction aggressively protective factors in the presence of *H. pylori* and association without it. It is impossible to study the dynamics of clinical symptoms in applying various schemes of *H. pylori* therapy and monotherapy in the absence of *H. pylori* association. In clinical studies particular interest is presented by evaluation of clinical and laboratory parameters in *H. pylori* eradication in monotherapy or proton pump inhibitors in the absence of *H. pylori*.

In the seventh chapter "**Some indicators of protective mechanisms of the mucous gastroduodenal zone in patients with duodenal ulcer according to the association of *H. pylori*. The study of the effects of certain schemes second-line quadruple thrapy on clinical and laboratory findings**" to determine the characteristics of mucosal barrier damage and disturbance of regenerative processes has studied the content of the IMG and its fractions, as well as hydroxyproline and its fractions in patients with the association of *H. pylori* and without it, and these parameters depending on the severity of the disease.

Our studies have shown that patients with duodenal ulcer in the presence of *H. pylori* in the mucous barrier and regeneration processes occur in more severe disorders than in patients without *H. pylori* association. In the presence of *H. pylori* IMG content in gastric juice increased by 113,3%, while the content of the free portion of hydroxyproline increased by 64,7%, and the bound fraction decreased by 46,5%. In patients with PUD not associated with *H. pylori*, these changes were less pronounced.

The change in the ratio of fractions IMG in groups of patients with *H. pylori* association and without have their differences.

In patients with *H. pylori* association fucose content decreased by 53,3%, and the level of sialic acid and protein did not differ from the control.

In patients without *H. pylori* almost uniform reduction was observed in all fractions IMG Thus, sialic acid contents decreased by 39,1%, fucose - by 39,9%, protein – by 39,5%.

Identified violations suggest that the association of *H. pylori* in patients with peptic ulcer violation of mucosal barrier of gastroduodenal zone is characterized by a deficiency of the main carbohydrate component fucose. This is probably caused by several mechanisms. Perhaps fucose as the major carbohydrate component is a breeding ground for *H. pylori*. Another mechanism may be the production of enzymes, aimed at splitting fucose.

It is known that the frequency of recurrence determines the severity of the disease. Study on the state of the mucous barrier and regenerative processes in the gastric mucosa, depending on the severity of the disease showed that patients with

H. pylori association IMG content in gastric juice have a clear dependence on the severity of the disease. For mild severity IMG content increased by 72,2%, with an average power - by 118,7%, while a severe one - by 168,1%. In patients with PUD without H. pylori association no such relationship was found. In patients with mild as well as with the average severity level IMG increased almost equally and significantly less than in patients with H. pylori association.

It is noteworthy that among patients with duodenal ulcer with Helicobacter pylori association of the majority were with moderate severity (59,7%), and among patients without H. pylori association - with mild severity (61,5%).

In the study of the content of the fractions IMG we found that in patients with H. pylori association reduction of fucose in the IMG depends on the severity of the disease. In this group, regardless of the severity, sialic acids and total protein remained intact.

The study of the content of the fractions IMG in patients with duodenal ulcer without association with H. pylori varying severity revealed a decrease in all fractions of the IMG, which does not depend on the severity of the disease.

In determining the content of hydroxyproline fractions in patients with H. pylori association, we have found that the content of bound hydroxyproline, which is required for the synthesis of mature collagen, is reduced, depending on the severity, while the level of free hydroxyproline remains significantly high.

In patients with PUD not associated with H. pylori, reduction process of synthesis of mature collagen did not depend on the severity of the disease. In patients with mild severity, the contents of free hydroxyproline increased by 3,1%, and the associated one decreased by 19,3%. Such a change in the content of hydroxyproline fractions in patients in this group was less than that in patients with H. pylori association. In patients with moderate severity results hardly differed from those in patients with mild severity.

To evaluate the effectiveness of the therapy the dynamics of the most common symptoms were studied, such as epigastric pain, heartburn, in dynamics the content of insoluble mucous gel and its carbohydrate and protein components were determined in the gastric juice, eradication of H. pylori was studied, in the dynamics EGDFS were performed.

Studies have shown that both schemes of quadruple therapy and monotherapy with omeprazole almost equally affect the dynamics of the disappearance of clinical symptoms. In Group 1, the pain disappeared after an average of $2,43 \pm 0,17$ days in the 2nd - in $2,40 \pm 0,17$ days, in the third - by $2,53 \pm 0,23$ days. In the same time frame stopped heartburn: 1st group - through $2,04 \pm 0,18$ days in the 2nd - in $2,22 \pm 0,19$ days, in the third - by $2,37 \pm 1,08$ day.

We found that during quadruple therapy in patients treated with omeprazole, de-nol, amoxicillin and tetracycline, IMG content in gastric juice was reduced by 47,2%. In group 2, the efficiency of quadruple therapy was less noted. In patients without association with H. pylori in monotherapy adverse effect of the drug on the gastric mucosal barrier was observed. IMG content in gastric juice was significantly increased by 21,8%.

The results of the study confirmed the IMG and the study of its fractions (Figure 3).

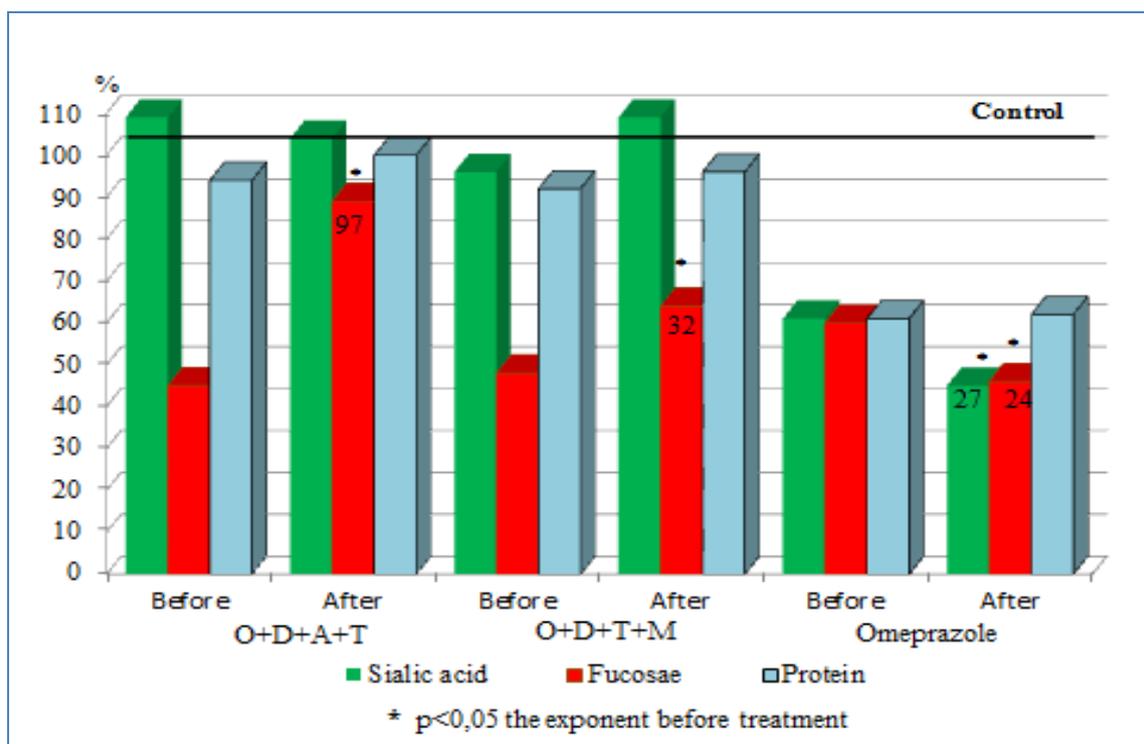


Figure 3. The effectiveness of standard schemes quadruple therapy and monotherapy with omeprazole on the dynamics of change fractions of insoluble glycoproteins in patients with duodenal ulcer disease

In *Helicobacter*-associated patients (1st gr.) as a result of the therapy fucose content increased by 96,9%, and the level of sialic acids and total protein remained in the normal range. Patients in the 2nd group increased fucose content is not so significant. In patients without *H. pylori* association there has been an adverse impact on the content of omeprazole IMG fractions that may be the cause of increasing the content of IMG. In patients in this group the sialic acid content was reduced by 27,0%, compared with the data before treatment, fucose - by 24,0% and total protein content remained practically unchanged.

In the study of fractions of hydroxyproline it is found that a stimulating effect on the regeneration process is the best scheme quadruple therapy with omeprazole, de-nol, amoxicillin, tetracycline (1st gr.) (Figure 4.). Quadruple therapy with omeprazole, de-nol, tetracycline and metronidazole has practically no effect on the regeneration processes (2nd gr.). Almost similar results were obtained in patients receiving monotherapy with omeprazole (3rd gr.).

Eradication schemes of quadruple therapy activity in groups of patients with *H. pylori* association was almost the same - respectively 86,6% and 85,7%.

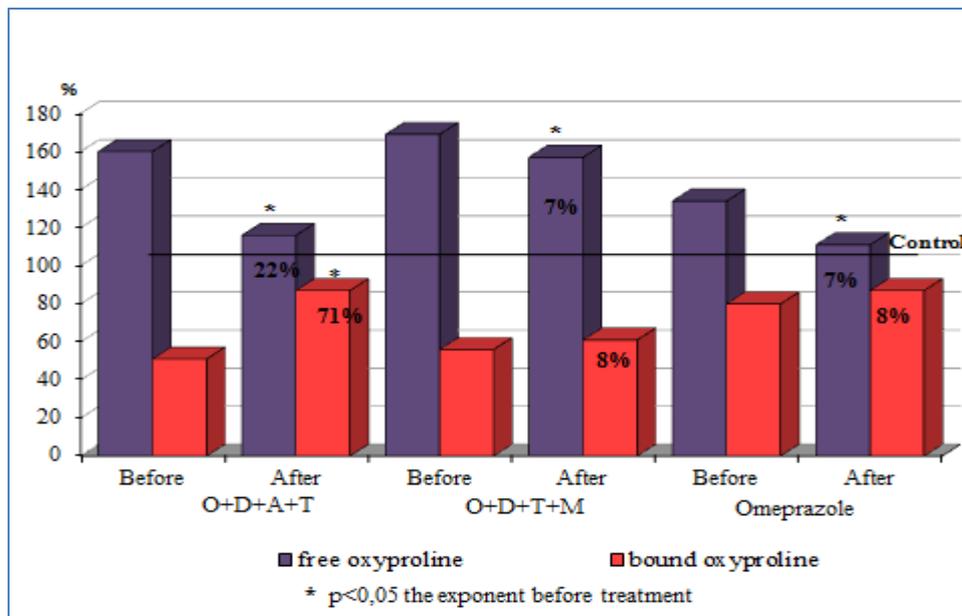


Figure 4. The effect of standard schemes quadruple therapy and monotherapy with omeprazole on changing the ratio of hydroxyproline fractions in gastric juice in patients with duodenal ulcer disease

Despite nearly identical eradication rates, somewhat different results were obtained in a study of frequency of scarring (Figure 5.). In 1st group, as a result of 4 weeks of treatment with complete ulcer scarring was observed in 91,9% of patients in the 2nd group - in 80,0%. Among patients without H. pylori association with omeprazole monotherapy complete ulcer scarring was observed in 76,9%.

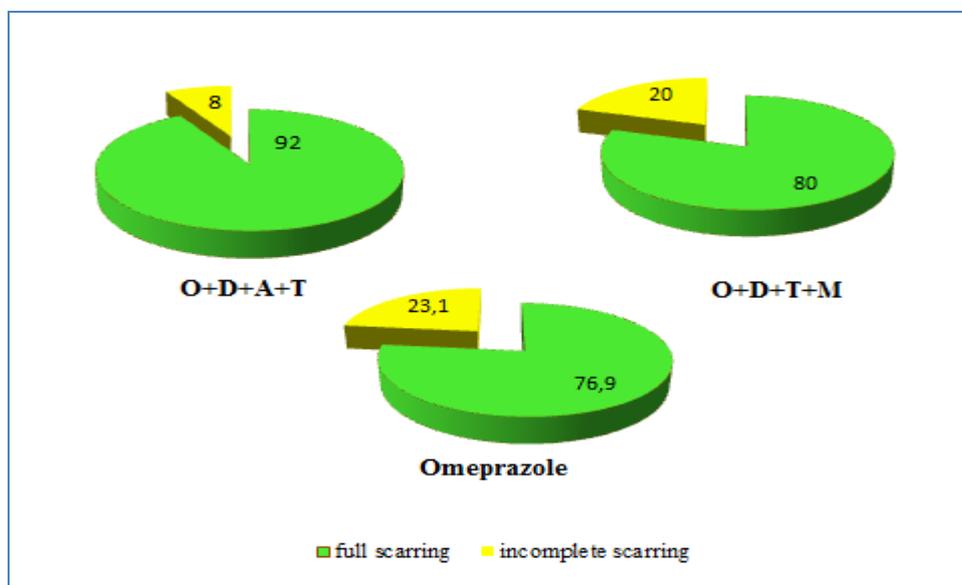


Figure 5. The effect of standard schemes quadruple therapy and monotherapy with omeprazole on the frequency of scarring ulcers in patients with duodenal ulcer disease

The low incidence of scarring ulcers in patients of 2nd group indicates that the scheme quadruple therapy with omeprazole, de-nol, tetracycline, metronidazole enough corrects disturbed mechanisms of synthesis of collagen and mucus barrier.

We believe that the low incidence of scarring ulcers during monotherapy with omeprazole (3rd gr.) Is closely linked to the negative effect of the drug on the security mechanisms and scarring.

CONCLUSION

1. In the experimental ulcer the content of functioning mucus producing cells is significantly reduced, accompanied by inhibition of the synthesis of insoluble glycoproteins in the mucosal tissue of the stomach. Preparations of second-line therapy have a different effect on the state of the mucous barrier. Omeprazole, metronidazole and furazolidone inhibit the synthesis of mucosal barrier, by it's inhibitory effect are metronidazole and furazolidone are the strongest. In the application of de-nol number of mucus producing cells and the synthesis of insoluble glycoproteins increases. Amoxicillin and tetracycline do not affect the synthesis of mucosal barrier.

2. One of the reasons for the suppression of the synthesis of gastric mucosal barrier is to reduce the activity of enzymes of the monooxygenase system. Components of triple and quadruple therapy omeprazole, metronidazole and furazolidone significantly inhibit enzyme activity, which is one of the reasons for the negative impact of the synthesis of insoluble glycoproteins. De-nol provides the inductive influence, and tetracycline and amoxicillin do not affect the activity of enzymes of the MOS.

3. In terms of correction of violations of the synthesis of mucosal barrier dysfunction of monooxygenase system in the gastric mucosa the best quadruple therapy is the one with omeprazol, de- nol, amoxicillin and tetracycline. Another scheme of quadruple therapy with omeprazole, de- nol, tetracycline and metronidazole suppresses these mechanisms. The triple therapy and has consisting of omeprazole, amoxicillin and furazolidone also has an overwhelming effect. A scheme of triple therapy with omeprazole, amoxicillin and tetracycline has virtually no effect on the pathogenic mechanisms of synthesis of mucosal barrier.

4. Pharmacodynamic effects of drugs for second-line on the synthesis of mucosal barrier and function of monooxygenase system of the gastric mucosa are closely linked with the system of nitric oxide synthesis. Omeprazole, metronidazole and furazolidone inhibit NO synthesis and increase tissue hypoxia. In terms of correcting violations in the NO-formation and anaerobic glycolysis, the most effective is de-nol. Tetracycline and amoxicillin do not act on the mechanisms of formation of NO and anaerobic glycolysis.

5. The features of the influence of drug regimens of the second line therapy on the mechanisms of NO-formation processes and anaerobic glycolysis are shown and at a speed of lipid peroxidation in the mucosal tissue of the stomach. Omeprazole, metronidazole and furazolidone have prooxidant pharmacodynamic effect on lipid peroxidation. De-nol has an antioxidant effect, and amoxicillin and tetracycline does not affect the rate of lipid peroxidation.

6. Standard second-line schemes containing omeprazole combination with metronidazole and furazolidone with omeprazole, adversely affect on mechanisms

of nitric oxide synthesis and stimulate anaerobic glycolysis and increase the rate of lipid peroxidation. Therefore, for the correction of the broken mechanisms of NO-formation, anaerobic glycolysis and lipid peroxidation, quadruple therapy with omeprazole, de-nol, amoxicillin, tetracycline is effective, while triple therapy with omeprazole, amoxicillin, tetracycline is less effective, quadruple therapy with omeprazole, de-nol, tetracycline, metronidazole and triple therapy with omeprazole, amoxicillin, furazolidone is ineffective.

7. In patients with duodenal ulcer in association with *Helicobacter pylori* violation of protective mechanisms are associated with reduced synthesis of mucosal barrier and a violation of regenerative processes. Mucosal barrier damage is characterized by significant reduction of the main fraction of glycoproteins - fucose and regenerative processes - deficiency bound hydroxyproline. Lack of fucose and bound hydroxyproline depends on the severity of the disease. Determination of fucose and bound hydroxyproline in the gastric juice can serve as a diagnostic criterion for assessing the severity of disease in patients with *Helicobacter pylori* infection. In patients with PUD not associated with *H. Pylori*, mucosal barrier damage and disturbance of regeneration is characterized by equal and less significant decrease in the content of fractions IGP and hydroxyproline. In these patients the changes do not depend on the severity of the disease.

8. Standard scheme quadruple schemes of second line therapy with omeprazole, de-nol, amoxicillin, tetracycline and omeprazole, de-nol, tetracycline and metronidazole affect equally on the dynamics of clinical symptoms and the frequency of eradication *H. pylori*. However quadruple therapy with omeprazole, de nol, tetracycline, metronidazole stimulates the synthesis of mucosal barrier slightly and has virtually no effect on the mechanisms of kollagen synthesis. In this regard, it is advisable to apply quadruple therapy with omeprazole, de-nol, amoxicillin, tetracycline, which affect more effectively on the synthesis of the protective mechanisms of impaired mucosal barrier and regeneration processes, which results in a higher rate of scarring. In the absence of *H. pylori* association monotherapy with omeprazole inhibits the synthesis mechanisms of mucosal barrier and has virtually no effect on the process of regeneration, which leads to the reduction of the rate of scarring ulcers.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

Список опубликованных работ

List of published works

I бўлим (I часть; I part)

1. Пулатова Н.И., Якубов А.В. Эффективность противоязвенной терапии второй линии на механизмы цитопротекции в слизистой желудка при экспериментальной язве // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2012. – №1. – С. 80-84. (14.00.00; №7)

2. Якубов А.В., Пулатова Н.И. Сравнительная оценка эффективности стандартных схем квадритерапии второй линии на состояние слизистого барьера желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2012. – №2. – С. 75-80. (14.00.00; №15)

3. Пулатова Н.И., Якубов А.В., Хамраев А.А. Влияние антибактериальных препаратов противоязвенной терапии второй линии на состояние окислительного стресса в слизистой желудка при экспериментальной язве // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013. – №2. – С. 47-50. (14.00.00; №3)

4. Пулатова Н.И., Якубов А.В., Акбарова Д.С., Саидова Ш.А. Состояние окислительного стресса и анаэробного гликолиза в слизистой желудка при лечении экспериментальной язвы трёхкомпонентными схемами второй линии // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2013. – №2. – С. 22-24. (14.00.00; №17)

5. Якубов А.В., Пулатова Н.И. Содержание нерастворимых гликопротеинов в слизистой ткани желудка при применении метронидазола, амоксициллина и де-нола // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013. – №4. – С. 39-41. (14.00.00; №3)

6. Якубов А.В., Пулатова Н.И. Фармакодинамические эффекты стандартных схем квадритерапии на динамику некоторых клинико-лабораторных показателей у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Міжнародий медичний журнал. – Харків, 2013. – Том 19. – №2(74). – С. 64-69. (14.00.00; 1.07.2011.№69)

7. Пулатова Н.И., Якубов А.В. Особенности изменения некоторых показателей агрессии в слизистой желудка при применении стандартных схем противоязвенной квадритерапии второй линии // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2013. – №3. – С. 37-42. (14.00.00; №15)

8. Пулатова Н.И. Содержание фракций оксипролина в базальной порции желудочного сока у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при проведении эрадикационной терапии // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент 2013. №2. – С. 44-47. (14.00.00; №7)

9. Якубов А.В., Пулатова Н.И., Хамраев А.А. Влияние схем квадритерапии второй линии на взаимодействие некоторых факторов защиты

в слизистой желудка при экспериментальной язве // Медицина. - Минск, 2013. - №3(82). - С. 30-35. (14.00.00; 1.07.2011 №12)

10. Пулатова Н.И., Якубов А.В. Оценка фармакодинамического эффекта препаратов и стандартных схем терапии второй линии язвенной болезни на показатели системы NO образования и анаэробного гликолиза в слизистой ткани желудка // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2014. – №5. – С. 170-176. (14.00.00; №15)

11. Якубов А.В., Пулатова Н.И., Хамраев А.А. The content of protective barrier of the stomach in patients with duodenal ulcer associated and non-associated with *H. pylori* infection // European medical health and pharmaceutical journal. – Praha, Czech, 2014. - Vol 7, № 2.- С. 27-30. (14.00.00; 30.12.2013 №2)

II. Бўлим (II часть; II part)

12. Якубов А.В., Пулатова Н.И. Оценка эффективности омепразола и де-нола на некоторые показатели цитозащиты слизистой ткани желудка при экспериментальной язве // Актуальные проблемы терапевтических заболеваний: Материалы республиканской научно-практической конференции /Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2011. – №2-3. – С.141-142. (14.00.00; №7)

13. Пулатова Н.И., Якубов А.В. Влияние некоторых компонентов тройной и квадритерапии язвенной болезни на состояние слизистого барьера желудка // Актуальные проблемы терапевтических заболеваний: Материалы республиканской научно-практической конференции /Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2011. – №2-3. – С. 127-128. (14.00.00; №7)

14. Пулатова Н.И., Якубов А.В., Акбарова Д.С. и др. Влияние некоторых компонентов противоязвенной терапии на содержание слизиывырабатывающих клеток в слизистой ткани желудка // Санкт-Петербург-Гастро-2012: Материалы 14-го международного Славяно-Балтийского научного форума / Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2012. – № 2-3. – С. 74-75.

15. Якубов А.В., Пулатова Н.И., Акбарова Д.С. и др. Особенности фармакодинамического эффекта препаратов противоязвенной терапии на активность ферментов монооксигеназной системы в слизистой ткани желудка // Санкт-Петербург-Гастро-2012: Материалы 14-го международного Славяно-Балтийского научного форума / Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2012. – №2-3. – С. 110.

16. Пулатова Н.И. Динамика исчезновения болевого синдрома у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при применении стандартных схем квадритерапии // Дни молодых ученых: Материалы научно-практической конференции. - Ташкент, 2012. – С. 176-177.

27. Пулатова Н.И. Содержание нерастворимого слизистого геля в желудочном соке у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при применении стандартных схем квадритерапии // Дни молодых ученых:

Материалы научно-практической конференции. - Ташкент, 2012. – С. 177-178.

18. Пулатова Н.И. Влияние компонентов и схем противоязвенной терапии второй линии на состояние некоторых механизмов цитозащиты в слизистой ткани желудка // Вопросы медицины: теория и практика: Материалы международной заочной научно-практической конференции. – Новосибирск, 2012. – С. 137-147.

19. Якубов А.В., Пулатова Н.И. Современные подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Метод. рекомендация. –Ташкент, 2012. – 29с.

20. Пулатова Н.И. Characteristics of changes in protective mechanisms in the gastric mucosal tissue in the applying antiulcer antibacterial therapy // European journal of natural history.- Москва, 2013. -№4.- С. 8-10.

21 Якубов А.В., Пулатова Н.И. Состояние цитопротекции в слизистой желудка при применении некоторых препаратов с антихеликобактерным эффектом // Сучасна гастроентерология. – Київ, 2013. –№3(71). – С. 27-32.

22. Пулатова Н.И. Effects of certain schemes of triple antiulcer therapy on the content of the functioning of mucus producing cells in the gastric mucosa //Актуальные вопросы медицины: Материалы II Международной научно-практической конференции. – Баку, 2013.- С.34-35.

23. Пулатова Н.И. State of the oxidative stress in the gastric mucosa in using standard schemes of antiulcer quadruple therapy. // Актуальные вопросы медицины: Материалы II Международной научно-практической конференции. – Баку, 2013.- С.35-36.

24. Пулатова Н И. The state of some indicators of nitric oxide synthesis in the gastric mucosa in applying antiulcer second-line therapy // Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов: Материалы VI съезда терапевтов Узбекистана / Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2013. - №4. – С. 115-116. (14.00.00; №7)

25. Пулатова Н.И. Effect of eradication therapy on the state of the monoxygenase system in the gastric mucosa in experimental ulcer. // Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов: Материалы VI съезда терапевтов Узбекистана / Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2013. - №4. – С. 115. (14.00.00; №7)

26. Пулатова Н.И., Якубов А.В. Взаимоотношение некоторых факторов цитопротекции и агрессии в слизистой желудка при применении антибактериальных препаратов тройной терапии второй линии // Общественные и гуманитарные науки в современном мире: Материалы Международной научно-практической конференции. – Махачкала, 2014г.- С. 201-214.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди

(11.03.2016 йил)

Босишга руҳсат этилди:11.03.2016
Бичими 60x84 1/8. «Times Uz» гарнитураси. Офсет усулида босилди.
Шартли босма табағи 4.5 нашр босма табағи 4.5. Тиражи 100.
Буюртма: № 18
«Top Image Media» босмаҳонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Я. Ғуломов кўчаси, 74 уй.

