

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

УСМАНОВА ШАХНОЗА ЭРКИНОВНА

**РЕВМАТОИД АРТРИТНИ ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ НОСТЕРОИД
ТЕРАПИЯСИДА ГАСТРО- ВА НЕФРОПАТИЯНИНГ ПАТОГЕНЕТИК
МЕХАНИЗМЛАРИ ВА АНИҚЛАНГАН ЎЗГАРИШЛАРНИНГ
КОРРЕКЦИЯ ЙЎЛЛАРИ**

14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the Abstract of Doctoral (DSc) Dissertation

Усманова Шахноза Эркиновна

Ревматоид артритни яллиғланишга қарши ностероид терапиясида
гастро- ва нефропатиянинг патогенетик механизмлари ва аниқланган
ўзгаришларнинг коррекция йўллари 3

Усманова Шахноза Эркиновна

Патогенетические механизмы гастро- и нефропатии при
нестероидной противовоспалительной терапии ревматоидного
артрита и пути коррекции выявленных нарушений 27

Usmanova Shakhnoza Erkinovna

Pathogenetic mechanisms of gastro- and nephropathy in non-steroidal anti-
inflammatory therapy of rheumatoid arthritis and ways of correcting the
revealed disorders 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ 57
List of published works..... 57

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

УСМАНОВА ШАХНОЗА ЭРКИНОВНА

**РЕВМАТОИД АРТРИТНИ ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ НОСТЕРОИД
ТЕРАПИЯСИДА ГАСТРО- ВА НЕФРОПАТИЯНИНГ ПАТОГЕНЕТИК
МЕХАНИЗМЛАРИ ВА АНИҚЛАНГАН ЎЗГАРИШЛАРНИНГ
КОРРЕКЦИЯ ЙЎЛЛАРИ**

14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.2.DSc/Tib164 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий Кенгаш веб-саҳифасида www.tma.uz ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталининг www.ziynet.uz манзилларига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Хамраев Абдор Асрарович
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Даминова Лола Тургунпулатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Фозилов Абдуқаҳҳор Воҳидович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Каримов Мирвосит Мирвосиқович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент Педиатрия Тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгашнинг 2018 йил «__» _____ куни соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Форобий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+998 71) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Форобий кўчаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 2-ўқув бино «б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (99871) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2018 йил «__» _____ да тарқатилди.

(2018 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г.Гадаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Б.Х.Шагазатова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

А.В.Якубов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Яллиғланишга қарши ностероид дори воситалари (ЯҚНВ) – жаҳонда бир неча миллион беморлар томонидан ўткир ёки сурункали оғриқнинг патогенетик терапиясида фойдаланиладиган самарали восита бўлиб, ревматологик беморларни даволашда муҳим аҳамият касб этади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра деярли 30 млн киши, булардан 40%и – кекса ёшдагилар, ЯҚНВларни қабул қилади ва бу рақамлар доимий равишда ўсиб бормоқда¹. Ҳозирги кунда гастропатия – яллиғланишга қарши ностероид дори воситалари ёрдамида даволашнинг кенг тарқалган жиддий асоратларидан биридир². ЯҚНВларнинг яна бир муҳим ножўя таъсири нефропатия кўринишида намоён бўлиб, беморларнинг 25–30% ида буйракларнинг жароҳатланишига сабаб бўлади³. ЯҚНВ қабул қилиш оқибатида юзага келадиган меъда-ичак ва буйрак ўзгаришларининг самарали профилактикаси ва даволаш муаммоси ҳозирга қадар ўз ечимини топмаганлиги бугунги кундаги долзарб муаммолардан биридир.

Жаҳонда ревматоид артритнинг яллиғланишга қарши ностероид терапиясида гастро- ва нефропатиянинг патогенетик механизмларини баҳолаш ва аниқланган ўзгаришларни самарали коррекциялаш усуллари ишлаб чиқиш мақсадида бир қатор илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада яллиғланишга қарши ностероид воситалар қўлланилишида юзага келган гастропатияларда меъда шиллиқ тўқимаси ва буйрак тўқимасида монооксигеназа фермент тизими ўзгаришларининг хусусиятларини аниқлаш ва оксидатив стресс ҳолатини баҳолаш; меъда-ичак тизимининг шиллиқ қаватида ва буйраклар тўқимасида NO ҳосил бўлиши жараёнлари ва коллаген ҳосил бўлиши ҳолатини баҳолаш; айрим ангиотензин айлантурувчи фермент ингибиторлари (ААФ–И), мизопростол, омепразол ва улар комбинациясининг гастропатия ва нефропатиянинг патогенетик механизмларига таъсирини аниқлаш; индометацин гастропатиясида ААФ–И, мизопростол, омепразол ва уларнинг комбинациясини қўллаган ҳолда даволаш тизимини такомиллаштириш бугунги куннинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб ҳисобланади.

Мамлакатимиз аҳолисининг турли қатламлари орасида терапевтик касалликларни эрта ташхислаш, олдини олиш ва асоратларининг сонини камайтиришга бағишланган тадқиқотларда салмоқли натижалар олинди. Аммо шунга қарамасдан соғлиқни сақлаш тизимида ҳал этилиши керак бўлган қатор муаммолар мавжуд бўлиб, улар орасида ревматологик ва гастроэнтерологик касалликларнинг олдини олиш ва даволаш муҳим. 2017–

¹Г.А.Карасёва. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения//Медицинские новости, 2012. №8. – С. 21–22.

²О.Д.Остроумова, А.А.Зыкова. Лечение артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. // Журнал «Трудный пациент», 2011. Архив. №12. – С. 4–9; Максимов М.Л. Современные подходы к терапии болевого синдрома // Русский мед. журнал, 2013. Т. 21. №34. С. 1734–1736.

³Оранский С.П. Хроническая болезнь почек при ревматоидном артрите: ассоциация с сердечно-сосудистым риском. // Фундаментальные исследования, 2013. №12. – С. 285–288.

2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантиришга, фармацевтика саноатини янада ривожлантириш ва аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш, аҳоли ўртасида касалланиш кўрсаткичларининг пасайиши ва умр узайишини таъминлаш...»⁴ га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Бу борада ревматологик касалликларни даволашда яллиғланишга қарши ностероид воситаларнинг ноўй таъсир механизмини аниқлаш, меъда-ичак тизимининг шиллиқ қавати ҳамда буйраклар тўқимасида ҳимоя ва тажовуз омиллари ўртасидаги мувозанат бузилиши кўрсаткичларини баҳолаш, ЯҚНВ-гастро-ҳамда нефропатияларнинг олдини олиш ва даволаш орқали беморлар саломатлигини мустаҳкамлаш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сонли «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чоратадбирлари тўғрисида»ги Қарори, шунингдек, мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи⁵. Ревматоид артритни яллиғланишга қарши ностероид даволашда гастро- ва нефропатиянинг патогенетик механизмлари ва аниқланган ўзгаришларни коррекциялашни илмий асослашга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, Oxford University, University of Washington, University of California, Weill Cornell University (АҚШ); Universidade Estadual de Ponta Grossa (Бразилия); VIT University (Ҳиндистон), Eskisehir Osmangazi University (Туркия); China Medical University (Тайван); Minia University (Миср); University of Sydney (Австралия); Lithuanian University (Италия); Adnan Menderes University (Туркия); University Hospital of Antwerp (Белгия); Universitaire Vaudois (Швейцария); University Hospital of Berne (Швейцария); Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

⁴Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ–4947-сонли Фармони.

⁵Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи <http://oxford.university-guides.com>, www.washington.edu, <https://www.universityofcalifornia.edu>, <https://weill.cornell.edu>, <https://upci.upme.edu>, <https://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.rc.ac.uk>, <https://www.ssmu.ru>, <https://www.ksma.ru>, <https://www.rudn.ru>, <https://patient.bcagp.ru>, <https://www.tma.uz> ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

Ревматоид артритнинг яллиғланишга қарши ностероид терапиясида гастро- ва нефропатиянинг патогенетик механизмлари таҳлилига қаратилган тадқиқотлар бўйича қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: ревматоид артритни яллиғланишга қарши ностероид дори воситалари билан даволашда меъда ва буйрак тўқимасида простагландинлар миқдорининг камайиши аниқланган (University Michigan, АҚШ); юрак-қон томирлар тизими касалликларини даволашда аспириннинг кам миқдорда истеъмол қилиниши натижасида гастропатия ва нефропатиянинг ривожланиши исботланган (Universidade Estadual de Ponta Grossa, Бразилия); «чин» селектив ЦОГ2 ингибиторлари, яъни коксиблар ва селектив ЯҚНВлари – набуметон, мелоксикам ва этодолак қўлланилганида меъда-ичак тизимида эрозив-яра жароҳатлари кўринишидаги асоратларнинг юзага келиши асосланган (Oxford University, University of Washington, АҚШ); яллиғланишга қарши ностероид дори воситаларининг меъда-ичак тизими шиллиқ қаватига ва жигар тўқимасига жароҳатловчи таъсири исботланган (China Medical University (Тайван); ЯҚНВларни бир ой давомида 5 маротабадан ортик қўлланилишининг меъда-ичак тракти касалликларининг хуружи хавфи билан аниқ боғлиқлиги исботланган (National Center for Global Health and Medicine, (Япония); ревматоид артритни яллиғланишга қарши ностероид терапиясида гастро- ва нефропатиянинг ривожланишида химоя ва тажовуз омилларининг ўзаро мутаносиблиги бузилиши аниқланган (Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон).

Дунёда ревматоид артритнинг яллиғланишга қарши ностероид терапиясида гастро- ва нефропатиянинг патогенетик механизмлари ва аниқланган ўзгаришларни бартараф этиш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий-тадқиқотлар олиб борилмоқда: ревматоид артритни яллиғланишга қарши ностероид дори воситалари билан даволашнинг меъда шиллиқ қавати ва буйракларга ножўя таъсир механизмини асослаш; яллиғланишга қарши ностероид дори воситаларини қўллашда NO ҳосил бўлиши кўрсаткичларидаги ўзгаришларни аниқлаш; ЯҚНВларни қўллашда простагландин E2 синтезининг камайиши фонида меъда шиллиқ қаватининг эрозив-яра жароҳатлари ҳамда буйракларда нефропатия ривожланиши механизмларини асослаш; протон помпаси ингибиторлари, ангиотензин айлантурувчи фермент ингибиторлари, мизопростолнинг гастро- ва нефропатиянинг кечишига таъсирини қиёсий жиҳатдан баҳолаш; ревматологик касалликларда гастро- ва нефропатиянинг олдини олиш ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш; меъда-ичак тизими аъзолари ва буйрак касалликларини профилактика қилиш ва даволаш усулларини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Кўпгина замонавий хорижий ва республика миқёсидаги адабиётлар таҳлили ревматоид артритдек хавфли касалликда ЯҚНВларни қабул қилишда меъда-ичак тракти ва буйраклар жароҳатланишининг сонини аниқлашга бағишланган катта ҳажмдаги клиник маълумотлар тўпланганини кўрсатмоқда. Сўнгги ўн йилда яра касаллигида кузатилган қон кетишлар ва перфорациялар сабабли юз берган ўлим

ҳолатлари 11,6% дан 7,4% га камайган, бироқ аспирин ва ЯҚНВларни қабул қилган беморларда ушбу кўрсаткич 14,7% дан 20,9% гача кўпайган (Straube S, 2009; В.Т.Ивашкин ва ҳаммуал., 2014; Насонов Е.Л., 2017). ЯҚНВлар қўлланилганда буйраклар жароҳатланиши беморларнинг 25–30% ида кузатилиши тўғрисида маълумотлар келтирилган (Н.А.Храмцова, 2010, Оранский С.П., 2013).

ЯҚНВларнинг меъда шиллик қаватига ножўя таъсири олдини олиш мақсадида қатор тадқиқотчилар томонидан H2 гистамин рецепторлари блокаторлари, протон помпаси ингибиторлари, антацидлар, висмут коллоид субцитрати дори воситалари самарадорлигининг ижобий ва салбий хусусиятлари таҳлил қилинган (Маев И.В., Лебедева Е.Г., 2011; Гладких Ф.В., Степанюк Н.Г., 2016; Ефимов А.Л., Сигуа Б.В., Филаретова Л.П., 2017; Гладких Ф.В., 2017; Ng F., Wong S., Lam K. et al., 2010; Hochberg M., Fort J., Svensson O. et al., 2011; Ngamruengphong S., Leontiadis G., Radhi S., et al. 2011; Shih AR, Misdraji J., 2017). ЦОГ2 селектив ва специфик ингибиторларининг самарадорлиги баҳоланган (Пальгова Л.К., Прашнова М.К., Райхельсон К.Л., 2014; Чекман И.С., Казак Л.И., Матвеева Е.В., 2014; Имамметдинова Г.Р., Чичасова Н.В., 2015; Симаненков В.И., Лутаенко Е.А., Никогосян А.А., 2016, Хамраев А.А., 2018). Бироқ бу дори воситалари ўн икки бармоқ ичак шиллик қаватида жойлашган жароҳатларга ижобий самара кўрсатиши, шунингдек, ЯҚНВ-гастропатияларни даволашдаги таъсир механизми асосланиб, уларнинг нефропатияларда буйракларнинг функционал ҳолатига таъсири баҳоланмаган. ЯҚНВларнинг меъда-ичак тизими ва буйракларга нисбатан ножўя таъсирини самарали профилактика қилиш ва даволаш усуллари ҳанузгача ишлаб чиқилмаган.

Юқоридагиларни эътиборга олган ҳолда сўнгги ўн йилда яллиғланишга қарши ностероид дори воситалари таъсирида гастро- ва нефропатиялар ривожланиши муаммоси ревматологик беморларни даволашда муҳим ўрин эгалламоқда (Гриценгер В.Р. ва ҳаммуаллифлар, 2012, Оранский С.П., 2013, Вялов С.С., 2014). Бугунги кунда беморларда ревматологик касалликларни ЯҚНВ билан даволашда гастро- ва нефропатия шаклланишининг механизмларини асослаш, аниқланган маълумотларни эътиборга олган ҳолда даволаш ҳамда профилактика мақсадида янги дори воситаларини яратиш ишларини амалга ошириш ва такомиллаштириш зарурати юзага келмоқда.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 01.070070 рақамли «Айрим ревматологик касалликларда ва ортиқча тана вазнига эга бўлган шахсларда гастродуоденал соҳанинг кислотага боғлиқ касалликларининг клиник кечиши хусусиятлари ва даволаш самарадорлигини ўрганиш» (2013–2016) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ревматоид артритнинг яллиғланишга қарши ностероид терапиясида гастро- ва нефропатия механизмларини ўрганиш ва

аниқланган ўзгаришлар коррекцияси учун оптимал схемаларни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

индометацин билан биргаликда қўллашда омепразол, эналаприл, лизиноприл, каптоприл ва мизопростол (сайтотек)нинг меъда шиллиқ қавати эрозив-яра жароҳатлари динамикасига таъсирини баҳолаш;

омепразол, эналаприл, лизиноприл, каптоприл ва мизопростолни индометацин билан биргаликда қўллашда уларнинг буйраклар шикастланишининг айрим кўрсаткичлари динамикасига таъсирини қиёсий баҳолаш;

экспериментал ревматоид артрит чақирилган ҳайвонларда индометацин гастропатиясида ААФ–И, мизопростол, омепразол ва улар комбинациясининг меъда шиллиқ тўсиғи ҳолатига таъсирини аниқлаш;

экспериментал ревматоид чақирилган ҳайвонларда индометацин гастропатиясида меъда шиллиқ тўқимаси ва буйраклар тўқимасида монооксигеназа фермент тизими ўзгаришларининг хусусиятлари, шунингдек, айрим ААФ–И, мизопростол, омепразол ва улар комбинациясининг қўллаш самарадорлигини баҳолаш;

индометацин гастропатиясида меъда шиллиқ тўқимаси ва буйрак тўқимасида оксидатив стресс ҳолатини, ААФ–И, мизопростол, омепразол ва уларнинг комбинациясини қўллашнинг оксидатив стресс кўрсаткичларга самарадорлигини аниқлаш;

экспериментал ревматоид артрит чақирилган ҳайвонларда индометацин гастропатиясида меъда шиллиқ тўқимаси ва буйраклар тўқимасида NO ҳосил бўлиши тизими ҳолатини, ААФ–И, мизопростол, омепразол ва улар комбинациясининг NO ҳосил бўлиш жараёнларига таъсир механизмини баҳолаш;

ҳайвонларда индометацин гастропатиясида меъда шиллиқ тўқимаси ва буйраклар тўқимасида коллаген ҳосил бўлиш ҳолатини, ААФ–И, мизопростол, омепразол ва улар комбинациясини қўллашнинг қиёсий самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 18 та соғ ва 204 та экспериментал ревматоид артрит моделлаштирилган ҳамда индометацин-гастропатия чақирилган, жами 222 та оқ эркак каламушлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб биокимёвий ҳамда морфологик тадқиқотлар учун олинган каламушлар пешоби, меъда шиллиқ тўқимаси ва буйраклар тўқимаси ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда морфологик, биокимёвий ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ААФ–И, омепразол ва сайтотекнинг меъда шиллиқ қаватини индометациннинг ножўя таъсиридан ҳимоя қилиш самарадорлиги ўрганилган, каптоприл ва мизопростолни профилактика мақсадида қўллашнинг юқори самарадорлиги аниқланган;

индометацин таъсирида меъда шиллиқ қаватининг эрозив-яра кўринишидаги жароҳатланиши меъда шиллиқ тўсиғи эримайдиган гликопротеинлари синтезининг пасайиши ва шиллиқ ишлаб чиқарувчи ҳужайралар сонининг аҳамиятли даражада камайиши билан кечиши аниқланган, бундай ўзгаришлар коррекциясида омепразол ва каптоприл ҳамда омепразол ва мизопростолни биргаликда қўллаш юқори самара кўрсатиши исботланган;

индометацин гастропатиясида оксидланиш стресси жараёнларининг интенсификацияси ва NO ҳосил бўлиш тизимидаги бузилишлар билан боғлиқ равишда меъда ва буйракларда монооксигеназа тизимининг фаоллиги аҳамиятли даражада пасайиши аниқланган, бу ўзгаришлар коррекциясида ААФ–И ва мизопростол самарали эканлиги тасдиқланган;

монооксигеназа тизими ферментлари ва NO ҳосил бўлиши тизимига индуктив таъсири ва антиоксидант самарасига кўра каптоприл лизиноприл ва эналаприлдан устунлиги аниқланган; омепразол ушбу тизимларга фақат меъда шиллиқ қаватида коррекцияловчи таъсир этиши, буйракларга деярли таъсир кўрсатмаслиги исботланган;

индометацин гастропатиясида меъда шиллиқ тўқимасида ва буйраклар тўқимасида агрессив-протектив омиллар ўзаро алоқадорлигининг ўзгаришлари коллаген ҳосил бўлиш жараёнининг меъда шиллиқ тўқимасида аҳамиятли даражада сусайиши ва буйрак тўқимасида ортиши билан кечиши аниқланган;

ААФ–И ва мизопростолнинг меъда ва буйраклар тўқимасида коллаген синтези жараёнларига коррекцияловчи таъсири исботланган; омепразол чандикланиш жараёнларини меъда тўқимасида стимуляция қилиб, буйрак тўқимасига деярли таъсир кўрсатмаслиги аниқланган;

меъда шиллиқ қаватида регенерация жараёнларини стимуляция қилишда омепразолни мизопростол ва каптоприл билан комбинацияда қўллашнинг юқори даражада самарадорлиги, ушбу препаратларни комбинацияда қўллашда буйраклар тўқимасида оксипролин миқдорига фармакодинамик таъсири ўзгармаслиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ўтказилган экспериментал изланишлар натижаларига асосланган ҳолда яллиғланишга қарши ностероид дори воситалари қўлланилганда юзага келган гастро- ва нефропатияда агрессив-протектив омилларнинг ўзаро алоқадорлиги хусусиятлари ишлаб чиқилган;

тадқиқот натижалари ревматоид артрит касаллигида ЯҚНВ қўлланишида гастро- ва нефропатиянинг юзага келиш механизмлари коррекцияси учун оптимал самарага эга бўлган ва хавфсиз схемаларни тавсия этиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, тажриба ҳайвонлари сонининг етарли эканлиги, маълумотларга статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги,

шунингдек, олинган натижаларнинг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти яллиғланишга қарши ностероид воситалар қўлланилганда юзага келган гастро- ва нефропатияда агрессив-протектив омилларнинг ўзаро алоқадорлиги ўзгаришларининг хусусиятларини тушунишда назарий билимларни тўлдириши билан белгиланади. Омепразол, ААФ–И ва мизопростолни индометациннинг жароҳатловчи таъсиридан профилактика мақсадида қўллашда химоя таъсирини ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари ЯҚНВларни узоқ муддат қабул қилган беморларда гастропатиянинг олдини олишда омепразолнинг каптоприл билан комбинацияда қўлланилишини тавсия қилишга имконият беради.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ревматоид артрит билан касалланган беморларда ЯҚНВ-гастропатияни даволашда омепразол ЯҚНВ-нефропатия ривожланишининг патогенетик механизмларига таъсир этмаслиги ва шу сабабли омепразол билан монотерапия ўтказиш мақсадга мувофиқ эмаслигини тасдиқланганлиги; ревматоид артрит касаллигида бир вақтнинг ўзида ЯҚНВ-гастро- ва нефропатияни коррекциялашда омепразол билан каптоприл ва омепразол билан мизопростол комбинациясини самарали қўллаш имконига асосланган ёндашувлар ишлаб чиқилганлиги билан белгиланади. Мизопростол қиймати ва беморларда диарея кўринишидаги ножўя таъсири кўп учраши сабабли омепразол билан мизопростол комбинациясини қўллаш мақсадга мувофиқ эмас, ва аксинча, омепразолнинг каптоприл билан комбинацияда қўлланилиши асоратлар ривожланишининг олдини олиш, даволаш самарадорлигини ошириш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ревматоид артритни яллиғланишга қарши ностероид терапиясида гастро- ва нефропатиянинг патогенетик механизмлари ва аниқланган ўзгаришларнинг коррекция йўллари баҳолаш бўйича олиб борилган илмий-тадқиқот натижалари асосида:

«Тажриба ҳайвонларида индометацинли гастропатияни олдини олишда ревматоид артритли моделлаш усули» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2012 йил 14 июндаги 8Н–М/180-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома яллиғланишга қарши ностероид воситалар таъсирида меъда химоя тўсиғининг тажовуз-химоя омиллари ўртасидаги ўзаро мувозанатнинг бузилишларини коррекцияси асосида меъда шиллиқ қаватининг гастропатиялар кўринишидаги жароҳатланишларини профилактика қилиш ва даволаш имкониятини берган;

тадқиқот натижалари Тошкент фармацевтика институтининг фармакология ва клиник фармация кафедрасининг ўқув жараёни ҳамда координацион бирикмалар синтези ва фармакотоксикологик тадқиқотлар лабораторияси фаолиятига, Андижон давлат тиббиёт институтининг МИТЛ

амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 4 майдаги 8н–д/87-сон маълумотномаси). Натижада ревматоид артрит кузатилган беморларда яллиғланишга қарши ностероид воситалар қўлланилишида гастро- ва нефропатиянинг бузилган механизмларини коррекцияси учун мақбул самарадорликка эга бўлган ва хавфсиз даволаш схемаларини тавсия этиш асосида беморлар соғлигининг тез тикланиши ва ижтимоий адаптацияси, ҳаёт сифатининг ортишига имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 5 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 28 та илмий иш, шулардан 16 таси журналларда чоп этилган мақолалар, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 6 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, етти боб, хотима, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 172 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«ЯҚНВ-гастро- ва нефропатияни башоратлаш ва профилактика қилиш йўллариининг замонавий талқини»** деб номланган биринчи бобида замонавий адабиётлар маълумотларидан фойдаланилган бўлиб, ЯҚНВ-гастро- ва нефропатия патогенези асосий масалаларининг назарий жиҳатлари таҳлил қилинган, ушбу муаммога бағишланган тадқиқотлар тизимлаштирилган, мазкур патологияни башоратлаш ва профилактикаси юзасидан замонавий фикрлар билдирилган. Мавжуд ташхислаш ва профилактика усуллариининг афзалликлари ҳамда камчиликлари таҳлил қилинган, шунингдек, ушбу муаммонинг ҳал этилмаган ёки аниқлаштирилиши лозим бўлган жиҳатлари белгиланган.

Диссертациянинг **«Яллиғланишга қарши ностероид воситалар терапиясида гастро- ва нефропатияни коррекциялаш йўллариини баҳолаш усуллари»** деб номланган иккинчи бобида экспериментал материалнинг умумий тавсифи келтирилган ва қўлланилган усуллар ёритилган. Экспериментал тадқиқотлар 2 қисмда ўтказилган.

Тажрибаларнинг 1-қисми 144 та оқ эркак каламушларда ўтказилди. Эналаприл, лизиноприл, каптоприл, омепазол ва мизопростолнинг индометацин билан биргаликда 5 ва 10 кун давомида қўлланилишида антиульцероген самарадорлиги, шунингдек, ушбу муддатларда индометацин омепазол ва эналаприл, омепазол ва лизиноприл, омепазол ва каптоприл, омепазол ва мизопростол билан биргаликда қўлланилганда эрозив-яра жароҳатларининг сони ва майдони ўрганилди.

Индометациннинг буйракларга жароҳатловчи таъсири пешобда протеинурия ва ферментурияни ўрганиш орқали баҳоланди. Ўрганилаётган препаратларнинг ренопротектив самарадорлиги баҳоланди.

Экспериментал тадқиқотларнинг 2-қисми аралаш популяциядаги, тана вазни 160–200 г бўлган, 13 та гуруҳга тақсимланган, ҳар бир гуруҳда 6 тадан, жами 78 та эркак каламушларда ўтказилди. Тажрибаларнинг бу қисмида ААФ–И, омепазол, мизопростол ҳамда омепазолнинг ААФ–И ва мизопростол билан комбинациясининг индометацин гастропатиясида меъда ва буйракларда химоя-тажовуз омиллари кўрсаткичларига самараси ўрганилди.

Меъда шиллиқ қавати суспензиясида сиал кислоталар миқдори Л.И.Линевик усулида аниқланди. Эримайдиган шиллиқ гел суспензиясида фукоза миқдорини аниқлаш учун П.Д.Рабинович ва ҳаммуаллифлар томонидан тавсия этилган усулдан фойдаланилди. Умумий оксил миқдори О.Н.Lowry ва ҳаммуаллифлар усулида аниқланди. Меъданинг антрал қисмидаги шиллиқ ишлаб чиқарувчи хужайралар миқдори ёруғлик-оптик препаратларида 40x10 катталаштирилган ҳолда стандарт кўрув майдонида хужайраларнинг умумий сонини санаш орқали аниқланди. МОФС ферментлари миқдори ва фаоллиги меъда шиллиқ қавати ва буйраклар тўқимасида ўрганилди. Цитохром р–450 миқдори гомогенатнинг микросомал фракциясида Т.Оmura, R.Sato усулида аниқланди. Микросомал НАДФН-цитохром-С-редуктаза фаоллиги С.Н.Williams усулида аниқланди. Гомогенатларнинг чўкма усти суюқлигида амидопирин-N-деметилаза фаоллиги П.Попов усулида ўрганилди. Микросомал оксил миқдори О.Н.Lowry ва ҳаммуаллифлар усулида аниқланди. Чўкмаусти суюқлигида малон диальдегиди (МДА) миқдори Л.И.Андреева ва ҳаммуаллифлар усулида аниқланди. ЛПО хемилюминесценцияланувчан (ХЛ) маҳсулотлари Ю.А.Владимиров ва А.И.Арчаков усулида аниқланди. Меъда ва буйрак тўқималари гомогенатининг микросомал цитозоль фракциясида каталаза фаоллиги М.А.Королук ва ҳаммуаллифлар усулида аниқланди. СОД фаоллиги ишқорли муҳитда нитротетразолий кўкида тикланиш фоизига кўра баҳоланди ва мин/мг оксил шартли ЎБ билан акс эттирилди.

Меъда шиллиқ қавати ва буйраклар тўқимасида NO ҳосил бўлиши унинг маҳсулотлари – нитрит ва нитратлар миқдорини микросомал фракцияда аниқлаш орқали ўрганилди. Меъда шиллиқ қавати ва буйраклар гомогенатининг чўкмаусти суюқлигида L-аргинин аминокислотасининг миқдори А.Steven ва ҳаммуаллифлар усулида аниқланди. NO-синтаза ферментининг маркери НАДФ·Н-диафораза фаоллиги V.T.Норе ва

хаммуаллифлар усулининг А.С.Комарин ва хаммуаллифлар модификациясида аниқланди. Меъда шиллиқ қаватининг чўкмаусти фракцияси гомогенатида нитритредуктаза ферменти фаоллиги Т.П.Вавилов усулида ўрганилди.

Гомогенатларнинг чўкмаусти суюқлигида оксипролин миқдори А.Steven ва хаммуаллифлар усулида аниқланди. Тадқиқот гуруҳидаги ҳайвонларда буйракларнинг функционал ҳолати пешобда оксил ва АлАТ, АсАТ ферментларини аниқлаш орқали ўрганилди. Олинган маълумотлар Microsoft Excel дастурларининг стандарт пакетлари орқали Стъудент t омилини қўллаган ҳолда қайта ишланди. Фарқланишлар $p < 0,05$ ҳолатида аҳамиятли деб ҳисобланди.

Диссертациянинг «**Айрим ААФ–И, протон помпаси ингибиторлари ва синтетик простагландинни индометацин билан биргаликда қўллашнинг меъда шиллиқ қавати эрозив-яра жароҳатлари ва буйраклар шикастланишининг айрим кўрсаткичлари динамикасига таъсирини қиёсий баҳолаш**» деб номланган учинчи бобида ААФ–И, протон помпаси ингибиторлари (ППИ), мизопростол ва улар комбинациясининг ревматоид артритда чақирилган индометацин гастропатиясида меъда ва буйракларнинг тажовузкор-ҳимоя омилларини ўзаро муносабатига таъсири ўрганилган.

1-жадвалда омепразолни ААФ–И ва мизопростол билан комбинациялаган ҳолда қўлланилганда меъда шиллиқ қаватининг индометацин таъсирида эрозив-яра жароҳатлари сонини ўрганиш натижалари келтирилган. Жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, омепразол ААФ–И ва мизопростол билан комбинацияда қўлланилганда индометациннинг меъда шиллиқ қаватига жароҳатловчи таъсирини аҳамиятли даражада камайтиради. Ушбу препаратлар биргаликда 5 кун давомида қўлланилганда олинган натижалар аҳамиятли эмаслиги аниқланди, бироқ дори воситалари 10 кун давомида юборилганида ижобий натижа кузатилди. Индометацин+омепразол+эналаприл биргаликда юборилган ҳайвонлар гуруҳларида меъда шиллиқ қаватининг эрозив-яра жароҳатлари каламушларнинг 50% ида кузатилиб, эналаприл ва индометацин юборилган гуруҳда индометациннинг жароҳатловчи таъсири 66,6% ҳайвонларда аниқланди. Деярли аналогик ўзгаришлар индометацин омепразол ва лизиноприл билан бирга қўлланилган гуруҳ ҳайвонларида ҳам кузатилди.

Омепразол ва каптоприл биргаликда 5 кун давомида қўлланилган гуруҳда индометациннинг жароҳатловчи таъсири ҳайвонларнинг 50% ида кузатилиб, 10 кун даволанган каламушларда индометациннинг меъда шиллиқ қаватига шикастловчи таъсири аниқланмади. Омепразол ва мизопростол юборилган гуруҳ ҳайвонларида ҳам шу каби натижаларга эришилди. Ушбу препаратлар 10 кун юборилганда меъда шиллиқ қавати эрозиялари фақатгина битта ҳайвонда аниқланди (16,7%).

Омепразол ААФ–И ва мизопростол билан комбинациялаган ҳолда қўлланганда меъда шиллиқ қаватида индометацин таъсирида пайдо бўлган эрозив-яра жароҳатлари сони

Ҳайвонлар гуруҳлари	Ҳай- вонлар сони	Эрозив-яра жароҳатларининг сони (ҳайвонлар сони, %)			
		5 кун		10 кун	
		абс	%	абс	%
Индометацин	6	6	100,0	6	100,0
Индометацин+омепразол+ эналаприл	6	5	83,3	3	50,0*
Индометацин+омепразол+ лизиноприл	6	5	83,3	2	33,4*
Индометацин+омепразол+ каптоприл	6	3	50,0*	0	0
Индометацин+омепразол+ мизопростол	6	3	50,0*	1	16,7**

Изоҳ: * – фарқлар индометацин гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$).

Омепразол эналаприл билан бирга 5 кун давомида қўлланилганда жароҳатлар майдони 1,9 марта қисқарган, бунда шикастланишлар сони 16,7% га камайган. Дори воситалари 10 кун давомида юборилганида жароҳатлар майдони деярли 4 маротаба, шикастланишлар сони эса 2 маротаба камайган. Омепразол ва лизиноприл юборилган ҳайвонлар гуруҳида даволашнинг 5 ва 10 кунда жароҳатлар майдони мос равишда деярли 2,5 ва 5,5 маротаба, шикастланишлар сони эса мос равишда 1,2 ва 3 маротаба камайган ҳолос. Омепразол ва каптоприл, омепразол ва мизопростол қўллаб даволанган ҳайвонлар гуруҳида олинган натижалар анчайин аҳамиятли бўлган. Бу гуруҳларда даволашнинг бешинчи кунда жароҳатлар майдони мос равишда 3,9 ва 4,9 маротаба камайган. Бу препаратларнинг комбинацияси 10 кун давомида қўлланилганда аҳамиятли даражадаги ижобий самарадорлик кузатилган.

Шу тариқа ААФ–И, омепразол ва мизопростол индометацин билан биргаликда қўлланилганда индометациннинг меъда шиллиқ қаватига жароҳатловчи таъсири камаяди. Бу жиҳатдан, ААФ–Иларидан энг самаралиси каптоприлдир. ААФ–Ини омепразол ва мизопростолни омепразол билан биргаликда қўлланилганда препаратлар самарадорлиги ошади. Индометациннинг гастродуоденал соҳа шиллиқ қаватига ножўя таъсирини коррекциялашда омепразолнинг каптоприл ёки мизопростол билан комбинациясини қўллаш мақсадга мувофиқ.

Ушбу бобнинг иккинчи бўлимида индометациннинг буйраклар жароҳатланишини протеинурия ва ферментурия каби кўрсаткичларига таъсири ўрганилди. ААФ–И, омепразол ва мизопростолни индометацин билан биргаликда 5 ва 10 кунлик муддатда қўллаш самарадорлиги баҳоланди. Олинган натижалар 2-жадвалда келтирилган.

Омепразол, ААФ-И ва мизопростолни индометацин билан биргаликда қўллашнинг протеинурия ва ферментурия кўрсаткичларига таъсири

Хайвонлар гуруҳлари	Хайвонлар сони	Протеинурия и ферментурия кўрсаткичлари		
		5 кун		
		Оқсил миқдори мг/мл	АлАТ, ЎБ/мл	АсАТ, ЎБ/мл
Интакт	6	0,061±0,002	0,0031±0,0001	0,0045±0,0002
Назорат Н20	6	0,053±0,002	0,0029±0,0001	0,0041±0,0001
Индометацин	6	0,254±0,008***	0,0098±0,0004***	0,0136±0,0004***
Индометацин +эналаприл	6	0,185±0,005***^^	0,0072±0,0003***^^	0,0088±0,0003***^^
Индометацин +лизиноприл	6	0,172±0,005***^^	0,0071 ±0,0002***^^	0,0095±0,0004***^^
Индометацин +каптоприл	6	0,141±0,004***^^	0,0059±0,0002***^^	0,0071±0,0003***^^
Индометацин +омепразол	6	0,268±0,006***	0,0104±0,0004***	0,0147±0,0004***
Индометацин+ мизопростол	6	0,164±0,004***^^	0,0068±0,0003***^^	0,0079±0,0005***^^
10 кун				
Интакт	6	0,058±0,002	0,0035±0,0002	0,0042±0,0002
Назорат Н20	6	0,064±0,002	0,0032±0,0001	0,0039±0,0003
Индометацин	6	0,378±0,010***	0,0165±0,0004***	0,0194±0,0007***
Индометацин +эналаприл	6	0,113±0,003***^^	0,0080±0,0004***^^	0,0097±0,0004***^^
Индометацин +лизиноприл	6	0,121±0,004***^^	0,0077±0,0003***^^	0,0103±0,0006***^^
Индометацин +каптоприл	6	0,092±0,003***^^	0,0069±0,0002***^^	0,0082±0,0004***^^
Индометацин +омепразол	6	0,389±0,006***	0,0178±0,0006***	0,0203±0,0006***
Индометацин+ мизопростол	6	0,108±0,004***^^	0,0053±0,0002***^^	0,0091±0,0003***^^

Изох: * - фарқлар интакт гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* - p<0,05, *** - p<0,001), ^ - фарқлар индометацин гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (^^ - p<0,001)

Жадвалда келтирилган маълумотларга кўра индометацин 5 кун давомида юборилганда пешобда оқсил миқдори беш маротаба, АлАТ ва АсАТ 3 маротабадан кўп ортди. Препарат 10 кун юборилганида бу ўзгаришлар авж олди, оқсил миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан деярли 6 маротаба, АлАТ ва АсАТ эса 5 маротаба ошди. ААФ–И билан даволашда препаратларнинг протеин ва ферментурия кўрсаткичларига ижобий таъсири кузатилди. Кучли самарадорлик каптоприл билан даволанган гуруҳда қайд этилди. Индометацин эналаприл билан биргаликда қўлланилганда пешобда оқсил миқдори индометацин гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 27,2% га камайди. Лизиноприл юборилган гуруҳда

оқсил миқдори 32,3% га, каптоприл гуруҳида эса 44,5% га камайди. Деярли шу каби ўзгаришлар АлАТ ва АсАТ миқдорини ўрганишда ҳам кузатилди. ААФ–И ларнинг кучли ренопротектив самарадорлиги бу препаратларни 10 кун давомида қўллашда намоён бўлди. Оқсил миқдори эналаприл гуруҳида 3 маротабадан ортиқ, лизиноприл гуруҳида 3 баробар, каптоприл гуруҳида эса 4 маротабадан ортиқ камайди. АлАТ ва АсАТ миқдори ўрганилганда ҳам шу каби самарадорлик кузатилди. Омепразол индометацин-нефропатиясида протеин ва ферментурия кўрсаткичларига деярли ҳеч қандай таъсир кўрсатмайди. Омепразол қўлланилган гуруҳда пешобда оқсил ва ферментлар миқдорининг индометацин гуруҳи кўрсаткичларидан аниқ даражада фарқланиши кузатилмади. Мизопростол каптоприл билан деярли бир хил нефропротектив таъсир кўрсатди. 2-жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, мизопростол ва каптоприл қўлланилган гуруҳларда олинган натижалар ўзаро фарқланишга эга эмас.

ААФ–И ва мизопростол омепразол билан бирга қўлланганда препаратларнинг ренопротектив самарадорлиги ўзгармайди. Бу гуруҳларда олинган натижаларнинг омепразолсиз даволанган гуруҳлар маълумотларидан фарқланиши аниқ бўлмади.

Диссертациянинг «ААФ–И, мизопростол, омепразол ва улар комбинациясининг экспериментал ревматоид артрит чақирилган ҳайвонларда индометацин гастропатиясида меъда шиллиқ тўсиғига таъсирини қиёсий баҳолаш» деб номланган тўртинчи бобида индометацин таъсирида гастродуоденал соҳа шиллиқ қаватининг тажовузкор ва протектив омилларининг ўзаро мувозанатининг ўзгаришлари ёритилган. Экспериментал гастропатияни моделлаштиришда индометациннинг гастродуоденал соҳага таъсири тажовузкор омил ҳисобланади. Аввалги бобда олинган натижаларга кўра қайд этиш мумкинки, қўлланган препаратлар турли даражада цитопротектив самарага эга. Бунга аниқлик киритиш мақсадида тадқиқот ишининг ушбу бобида экспериментал ревматоид артрит чақирилган ҳайвонларда индометацин гастропатиясида меъда шиллиқ қаватининг ҳимоя тўсиғи ҳолатини ўрганиш ҳамда ААФ–И, омепразол ва мизопростол, шунингдек, омепразолнинг бошқа препаратлар билан комбинацияси самарадорлигини баҳолаш лозим топилди. Омепразолни ААФ–И ва мизопростол билан биргаликда қўллашнинг меъда шиллиқ қавати эримайдиган гликопротеинлар (ЭГП) фракциялари миқдорига таъсирини ўрганиш натижалари 3-жадвалда акс эттирилган.

3-жадвалда келтирилган натижаларга асосланган ҳолда омепразол бошқа препаратлар билан қўлланилганда уларнинг цитопротектив самарадорлигининг аддитив фармакодинамик ўзаро таъсир сифатида ортишини таъкидлаш мумкин. ГЭРА чақирилиб, омепразол ва эналаприл билан даволанган ҳайвонлар гуруҳида ГЭРА+Н₂О гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан сиал кислоталарининг 213%, фукозанинг 110,5% ва умумий оқсилнинг 50,8% га ортиши кузатилди. Дори воситаларининг деярли шу каби ўзаро таъсири омепразол ва лизиноприл билан даволаш ўтказилган гуруҳда ҳам аниқланди.

**Омепразолни ААФ–И ва мизопростол билан комбинацияда қўллашнинг
ЭРА чақирилган хайвонларда индометацин гастропатиясида меъда
шиллик қавати тўқимасининг эримайдиган гликопротеинлар
фракциялари миқдори таъсири**

Хайвонлар гуруҳлари	Сиал кислоталар суспензияда, мкг мл	Фукоза суспензияда, мг мл	Умумий оксил суспензияда, мг мл
Назорат	4,12±0,158	6,73±0,125	15,22±0,655
ГЭРА	1,22±0,067	2,78±0,100	7,65±0,257
ГЭРА+H ₂ O	1,38±0,072	2,85±0,121	8,55±0,352
ГЭРА+омепразол+ эналаприл	4,32±0,074***	5,98±0,147***	12,88±0,584***
ГЭРА+омепразол+ лизиноприл	4,52±0,105***	6,72±0,220***	13,98±0,625***
ГЭРА+омепразол+ каптоприл	5,98±0,155***	8,72±0,173***	16,78±0,500***
ГЭРА+омепразол+ мизопростол	7,37±0,133***	10,85±0,466***	19,62±0,569***

Изоҳ: * – фарқлар даволаш ўтказилмаган (ГЭРА+H₂O) гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (***) – p<0,001).

Бу жиҳатдан омепразол ва каптоприл ҳамда омепразол ва мизопростол юборилган каламушлар гуруҳларида препаратларнинг ўзаро таъсири аҳамиятли даражага эга бўлди. Аниқланган натижалар назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ҳам юқори бўлди. Омепразол ва каптоприл гуруҳида сиал кислоталари, фукоза ва умумий оксил миқдори даволаш ўтказилмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 333,3%, 207%, ва 96,5% га юқори бўлган. Мизопростол қўлланилган гуруҳда бу фракцияларнинг ортиши мос равишда 433,3%, 281,7% ва 129,6% ни ташкил этган. Бу натижалар назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ҳам аниқ даражада юқори бўлган.

Шунингдек, ГЭРАда омепразолни ААФ–Илар ва мизопростол билан комбинацияда қўллашнинг шиллик ишлаб чиқарувчи функционал ҳолатдаги хужайралар миқдори самарадорлиги ўрганилди. Омепразол эналаприл билан биргаликда қўлланганда шиллик ҳосил қилувчи хужайралар сони даволаш ўтказилмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 89% га кўпайди, эналаприл билан монотерапия ўтказилганда эса хужайралар сони 57% га ошди.

Омепразол лизиноприл билан бирга қўлланганда ҳам шу каби ўзгаришлар кузатилди. Энг юқори самарадорлик омепразолни каптоприл ва омепразолни мизопростол билан биргаликда қўлланганда аниқланди. Омепразол билан каптоприл қўлланган гуруҳда ушбу хужайралар сони даволаш ўтказилмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 204,2% га ошди ва бу назорат гуруҳ кўрсаткичларидан 29,4% га юқоридир. Мизопростол гуруҳида хужайралар миқдори 232,3% га кўпайган ва назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 41,4% га

юқори бўлган, мизопростол билан монотерапия ўтказилган гуруҳда ушбу хужайралар миқдори назорат кўрсаткичларидан 15% га кам бўлган. Шу тариқа экспериментал РАда меъда шиллиқ тўсиғининг ҳолати деярли ўзгармайди. РАни индометацин билан даволаш шиллиқ тўсиқ ЭГПларининг синтезини сезиларли даражада сусайтиради ва шиллиқ ҳосил қилувчи функционал ҳолатдаги хужайралар сонини камайтиради. ААФ–Илари индометацин гастропатиясини даволашда цитопротектив таъсир кўрсатади. Улар орасида каптоприл юқори самарадорликка эга бўлиб, у шиллиқ тўсиқ синтезини ва шиллиқ ҳосил қилувчи хужайралар миқдорини оширади. Бундай таъсирга кўра каптоприл омепразол ва мизопростолга тенглашади. ААФ–Илари ва мизопростолни омепразол билан биргаликда қўллашда уларнинг фармакодинамик самарадорлиги ўзаро аддитив таъсир кўринишида ортади. Омепразол ва каптоприл ҳамда омепразол ва мизопростол комбинацияси юқори даражада самарадорликка эга.

Диссертациянинг «**Экспериментал ревматоид артрит чақирилган хайвонларда индометацин гастропатиясида меъда шиллиқ қавати ва буйраклар тўқимасида монооксигеназа фермент тизими ўзгаришларининг хусусиятлари. Айрим ААФ–И, омепразол, мизопростол ва улар комбинациясини қўллашнинг самарадорлиги**» деб номланган бешинчи бобида ЭРА чақирилган хайвонларда индометацин гастропатиясида меъда шиллиқ тўқимаси ва буйраклар тўқимасида МОФТ ўзгаришларининг хусусиятлари ўрганилди. Индометацин меъда шиллиқ қаватида ва буйраклар тўқимасида монооксигеназа тизими ферментларининг миқдори ва фаоллигини аҳамиятли даражада камайтириши аниқланди. Назорат гуруҳига нисбатан цитохром р450 миқдорининг 70,9%, b5 нинг 69% ва микросомал оксилнинг 66,4% га камайиши қайд этилди. НАДФН-цитохром-С-редуктаза фаоллиги 60,7%, амидопирин-N-деметилаза фаоллиги 70,2% га камайиши кузатилди. Худди шу каби ўзгаришлар буйраклар тўқимасида ҳам аниқланди. Цитохром р450, b5 ва микросомал оксил миқдори мос равишда ЭРА гуруҳи кўрсаткичларидан 78,7%, 72,8% ва 68,8% га камайди. Бунда НАДФН-цитохром-С-редуктаза ва амидопирин-N-деметилаза фаоллиги мувофиқ тарзда 71,1% ва 71,7% га камайиши аниқланди.

Қўлланилаётган препаратлар самарадорлигини ўрганиш ААФ–Илари - эналаприл, лизиноприл ва каптоприл ферментлар миқдори ва фаоллигини оширишини кўрсатади. Каптоприл гуруҳида цитохром р450 73,9%га, b5 128,5% ва микросомал оксил 96,3% га ошган. НАДФН-цитохром-С-редуктаза ва амидопирин-N-деметилаза фаоллиги даволаш ўтказилмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 80,6% ва 166,6% га кўпайган. Ферментлар миқдори ва фаоллигининг деярли шу каби ўзгаришлари омепразол ва мизопростол гуруҳларида ҳам кузатилган. Эналаприл ва лизиноприл гуруҳларида меъда шиллиқ қавати МОФТ ферментларининг миқдори ва фаоллиги аҳамиятсиз даражада ортган.

И–АПФ ва мизопростол цитопротектив самара кўрсатади, бу препаратларнинг буйраклар тўқимаси МОФТ ферментларига индуктив таъсири билан намоён бўлади. Препаратларнинг буйраклар МОФТига бундай

самараси уларнинг меъда МОФТига таъсиридан кўра кучли акс этади. Индуктив таъсирга кўра эналаприл ва лизиноприл бир хил самарага эга. Лизиноприл билан даволанган хайвонлар гуруҳида даволаш ўтказилмаган ГЭРА гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан цитохром р450 миқдори 246,3%, цитохром b5 160% ва микросомал оксил 133,8% га кўпайган. НАДФН-С-редуктаза ва амидопирин-N-деметилаза фаоллиги мос равишда 148,2% ва 130,9% га ошган. Аҳамиятли даражадаги индуктив самарадорлик каптоприл гуруҳида кузатилиб, бу гуруҳда цитохром р-450, b5 ва микросомал оксил миқдори даволаш ўтказилмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 352,1%, 228% ва 199,7% га кўпайгани қайд этилди.

Мизопростол билан даволанган гуруҳда олинган натижалар каптоприл гуруҳи кўрсаткичларидан деярли фарқ қилмайди. Омепразол гуруҳи натижалари даволаш ўтказилмаган ГЭРА гуруҳи кўрсаткичлари билан ўхшаш бўлиб ва бу ҳолат омепразолнинг буйраклар тўқимаси МОФТ ферментларига таъсир кўрсатмаслигини таъкидлашга асос бўлади.

Омепразолнинг ААФ–Илар ва омепразолнинг мизопростол билан комбинацияда қўллаш самарадорлиги ўрганилганда юқори даражадаги фармакодинамик ўзаро таъсир омепразол каптоприл ва мизопростол билан бирга юборилган гуруҳларда кузатилди. Омепразол ва каптоприл билан даволанган гуруҳда цитохром р-450, b5 ва микросомал оксил миқдори мос равишда 316,3%, 285,7% ва 207,7% га кўпайиши кузатилди. НАДФН-цитохром-С-редуктаза ва амидопирин-N-деметилаза фаоллиги мос равишда 244,5% ва 333,3% га ошгани қайд этилди. Омепразолни мизопростол билан комбинацияда қўллаш самарадорлигининг омепразол ва каптоприл комбинацияси самарадорлиги билан тенглиги кузатилди. Омепразол ААФ–Илар ва мизопростол билан комбинацияланган ҳолда қўлланилганда МОФТ ферментларининг буйраклар тўқимасидаги миқдори ва фаоллиги меъда шиллиқ қавати кўрсаткичларидан ўзгача бўлди, яъни омепразолнинг ААФ–Илар билан комбинациясида олинган натижалар эналаприл, лизиноприл, каптоприл билан монотерапия натижаларидан деярли фарқ қилмади. Омепразолнинг мизопростол билан комбинациясида олинган натижалар мизопростол билан монотерапия ўтказиш натижаларидан фарқ қилмади.

Шу тариқа, гастропатияларни даволашда омепразолни ААФ–Илари ва мизопростол билан комбинацияда қўллаш натижасида ушбу препаратларнинг меъда шиллиқ қавати МОФТига индуктив таъсири ортади. Бу жиҳатдан омепразол ва каптоприл ҳамда омепразол ва мизопростол комбинацияси юқори самарадорликка эга. Омепразол билан комбинацияда қўлланилганда эналаприл, лизиноприл, каптоприл ва мизопростолнинг буйраклар тўқимаси МОФТига индуктив таъсири деярли ўзгармайди.

Диссертациянинг «Экспериментал ревматоид артрит чакирилган хайвонларда индометацин гастропатиясида меъда шиллиқ қавати ва буйраклар тўқимасида оксидланиш стресси ва L-аргинин азот оксиди тизимининг ҳолати. Айрим ААФ–И, омепразол, мизопростол ва улар комбинациясини қўллашнинг самарадорлиги» деб номланган олтинчи бобида липидларнинг перекис оксидланиши (ЛПО) кўрсаткичлари

ўрганилган. Маълумки, хужайраларнинг эндоплазматик ретикулуми мембраналаридаги ЛПО ҳолати хужайралар ва тўқималарда МОФТ ферментлари фаолиятида ўта муҳим ўрин тутди. Аниқланишича, ЛПО жадаллашиши натижасида хужайра ўтказувчанлиги ортади, ва бу, мембрана-мембрана атрофи муҳити чегара сатҳининг заряд ўзгаришлари, мембрананинг гидрофоб қатламида гидрофил соҳаларнинг юзага келиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бундай гидрофил хусусиятларнинг пайдо бўлиши сувли тешикчалар шаклланиши, мембрана қатлами турғунлигининг кескин бузилиши, ҳатто мембрананинг тўлиқ ёрилишига олиб келиши мумкин. ЛПО натижасида липид бикатламининг турғунлиги камайиши, мембрананинг электр хусусиятлари ўзгариши ва охир оқибат мембрананинг тўсиқ вазифаси тўлиқ йўқотилиши мумкин.

ЛПО ҳолати ўрганилганда, индометацин гастропатиясида меъда шиллиқ қавати ва буйраклар тўқимасида ЛПО маҳсулотлари миқдорининг аҳамиятли даражада ортиши ва антиоксидант тизим ферментлари фаоллигининг 2 баробардан ортиқ камайиши аниқланди. Қўлланилган дори воситаларининг самарадорлиги ўрганилганда ААФ–Илар, омепразол ва мизопростол меъда шиллиқ қаватига антиоксидант таъсир кўрсатиши аниқланди. Каптоприл гуруҳида яққол антиоксидант таъсир кузатилди. Бу гуруҳда МДА ва ХЛ миқдори даволаш ўтказилмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 47,7% ва 44,4% га камайди. Бунда каталаза ва СОД фаоллиги 103% ва 66,7% га ошди. Ўрганилаётган препаратлар, омепразолдан ташқари, буйраклар тўқимасида ҳам ЛПО жараёнларига антиоксидант таъсир кўрсатди. Омепразол гуруҳида олинган натижалар даволаш ўтказилмаган ГЭРА гуруҳи кўрсаткичларидан деярли фарқланмади.

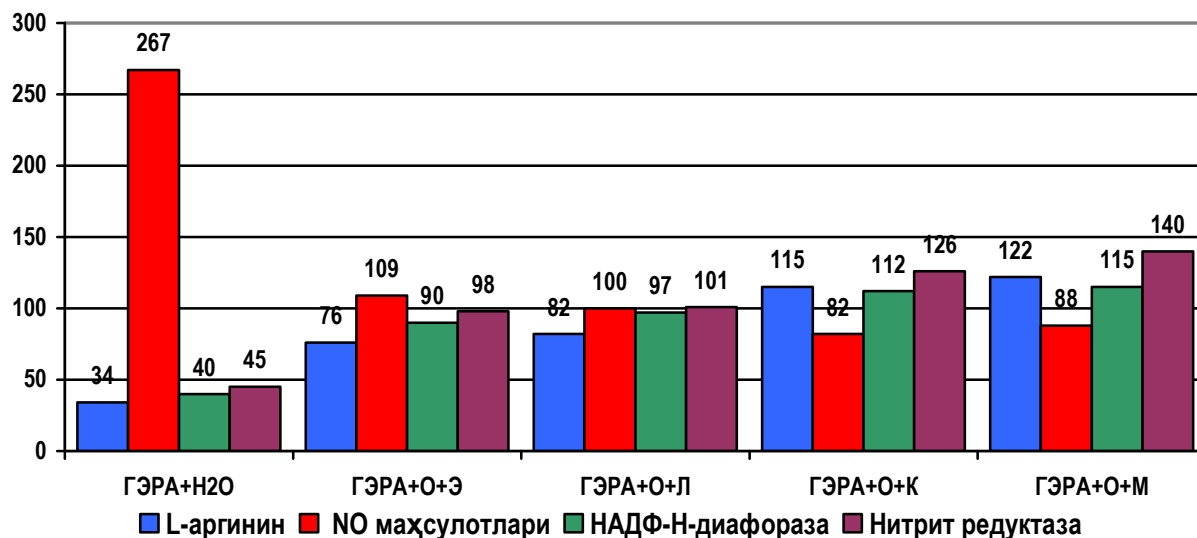
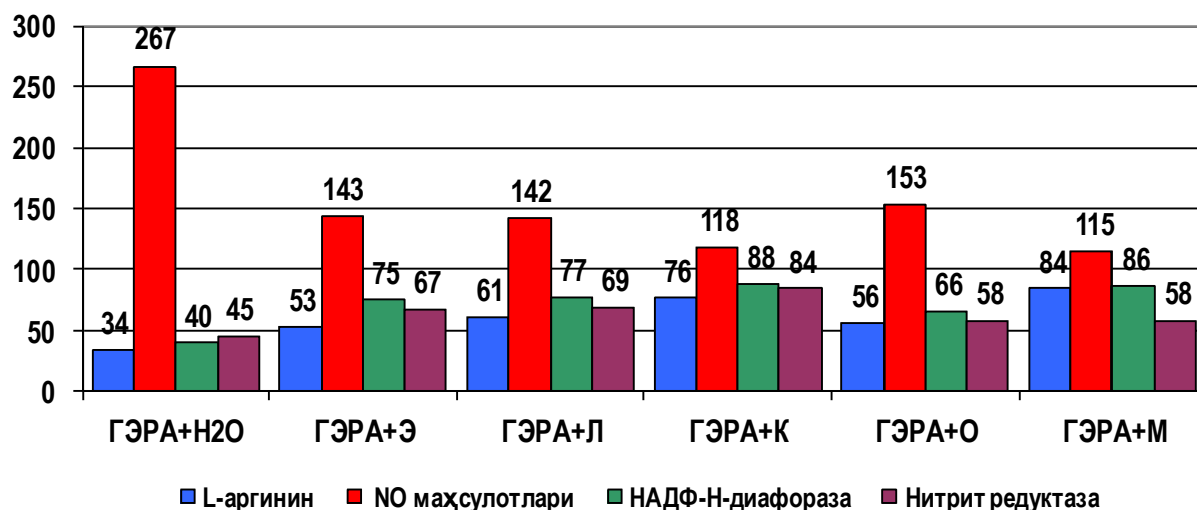
Омепразолни ААФ–Илар ва мизопростол билан комбинацияда қўллашда меъда шиллиқ қаватида ЛПО жараёнларига фармакодинамик аддитив ўзаро таъсир кузатилди. Бунда омепразол ва каптоприл комбинациясининг самарадорлиги юқори бўлди. Шу тарзда даволаш ўтказилмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан МДА ва ХЛ миқдори мос равишда 67,1% ва 59,9% га камайди, каталаза ва СОД фаоллиги мувофиқ тарзда 126% ва 90,7% га кўпайди. Омепразол ва мизопростол қабул қилган гуруҳда МДА ва ХЛ миқдори мос равишда 60,9% ва 60,8% га камайиб, каталаза ва СОД фаоллиги 136,6% ва 87% га ортди.

Омепразолни ААФ–Илар ва мизопростол билан комбинацияда қўллашнинг буйраклар тўқимаси ЛПО жараёнларига таъсири ўрганилганда ушбу комбинациянинг аддитив ўзаро таъсири мавжуд эмаслиги аниқланди. Олинган натижалар эналаприл, лизиноприл, каптоприл ва мизопростол билан ўтказилган монотерапия гуруҳлари кўрсаткичларидан деярли фарқ қилмади.

ААФ–Илар, омепразол, мизопростол ва уларнинг комбинациясининг NO ҳосил бўлиш жараёнларига таъсири ўрганилганда индометацин гастропатиясида меъда шиллиқ тўқимасида L-аргинин миқдори сезиларли даражада камайиши ва NO маҳсулотларининг миқдори кескин ортиши аниқланди. Бу назорат кўрсаткичларига нисбатан НАДФН-диафораза фаоллигининг 2,5 баробардан ортиқ ва нитрит-редуктазининг деярли 2,5

баробар камайиши билан кечади. Қўлланилган препаратларнинг NO ҳосил бўлиши тизимига ижобий таъсири кузатилди. L-аргинин миқдори аниқ даражада кўпайди ва NO маҳсулотларининг миқдори камайди. Бунда ферментлар фаоллиги ошди. Коррекцияловчи самарадорликка кўра каптоприл ва мизопростолни қўллашда юқори натижага эришилди.

Ўрганилаётган препаратларни омепазол билан комбинацияда қўллашда ушбу дори воситаларининг NO ҳосил бўлиш тизимига ижобий таъсири ортди (1-расм).



1-расм. Индометацин гастропатиясида омепазолни ААФ–И ва мизопростол билан комбинацияда қўллашнинг меъда шиллик қаватида NO ҳосил бўлиш тизими кўрсаткичларига таъсири

Даволаш ўтказилмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан L-аргинин миқдори омепазолнинг эналаприл билан комбинациясида 122,6%, лизиноприл билан – 140,8%, каптоприл билан – 236,2%, мизопростол билан – 257% га кўпайди. NO маҳсулотлари бу гуруҳларда мувофиқ тарзда 59,8%, 62,5%, 69,3% ва 67,2% га камайди.

Индометацин гастропатияси чакирилган ҳайвонларнинг буйраклар тўқимасида NO ҳосил бўлиш ҳолати ўрганилганда ҳам деярли шунга ўхшаш

ўзгаришлар кузатилди. Омепразол қўлланилганда ушбу тизим кўрсаткичларини меъдада ўрганиш натижаларидан фарқли равишда буйраклар тўқимасида L-аргинин, NO маҳсулотлари миқдори ва NO ҳосил бўлиши ферментлари фаоллиги ўзгармаган. Юқори даражадаги ижобий натижалар каптоприл ва мизопростол билан даволанган гуруҳларда кузатилди. Омепразол ААФ–Илар ва мизопростол билан комбинацияда қўлланилганда эналаприл, лизиноприл, каптоприл ва мизопростолнинг буйраклар тўқимасида NO ҳосил бўлиши кўрсаткичларига фармакодинамик самараси деярли ўзгармади.

Шу тариқа индометацин гастропатиясида меъда шиллиқ тўқимаси ва буйраклар тўқимасида оксидланиш стресси жараёнларининг кучайиши NO субстрати миқдори ва NO ҳосил қилувчи ферментлар фаоллигининг аҳамиятли даражада камайиши билан белгиланади. ААФ–Илар ва мизопростол L-аргинин-азот оксиди тизимининг бузилган кўрсаткичларини коррекциялайди. Омепразол меъда шиллиқ қаватида NO ҳосил бўлиши жараёнларини коррекция қилади ва буйраклар тўқимасида ушбу жараёнга таъсир этмайди. Меъда шиллиқ тўқимаси ва буйраклар тўқимасида NO ишлаб чиқарилишини коррекциялаш жиҳатидан каптоприл ва мизопростолнинг қўлланилиши самаралидир. Омепразолни ААФ–Илар ва мизопростол билан комбинацияда қўллашда ушбу препаратларнинг фармакодинамик самарадорлиги меъда шиллиқ тўқимасида ортади, буйраклар тўқимасида эса ўзгармайди.

Диссертациянинг «**Экспериментал ревматоид артрит чакирилган хайвонларда индометацин гастропатиясида меъда шиллиқ қавати ва буйраклар тўқимасида коллаген ҳосил бўлиш жараёнлари ўзгаришларининг хусусиятлари**» деб номланган еттинчи бобида тўқималарнинг чандикланиш масалалари кўриб чиқилган. Маълумки, яра нуқсонларининг репарацияси чандикланиш йўли билан юз беради. Чандик тўқимасининг асосий элементи ўз таркибида оксипролин аминокислотасини сақловчи коллагендан иборат бўлади. Биологик суюқликларда оксипролинни ўрганиш натижалари коллаген ҳосил бўлиши жараёнларини мутаносиб равишда акс эттиради. Шу сабабли тўқималарда ушбу аминокислота миқдорини ўрганган ҳолда коллаген ҳосил бўлиши ва МИТ шиллиқ тўқимасининг эрозив-яра жароҳатларининг регенерация жараёнлари ҳолатини баҳолаш мумкин. Буйракларда эса оксипролин миқдори тўқима склерози билан кечадиган яллиғланиш жараёнлари ҳолатини акс эттиради.

Баён этилганларни эътиборга олган ҳолда диссертация тадқиқотларида индометацин гастропатиясида меъда шиллиқ тўқимаси ва буйраклар тўқимасида оксипролин миқдорини ўрганиш ҳамда қўлланилаётган препаратлар самарадорлигини баҳолаш мақсадга мувофиқ деб ҳисобланди. Ўтказилган тадқиқотлар натижалари индометацин гастропатиясида меъда шиллиқ қаватида оксипролин миқдорининг 79,3% га камайишини кўрсатди. Эналаприл қўлланилганда меъда шиллиқ тўқимасида оксипролин миқдори даволаш ўтказилмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 191,16% га кўпайди. Лизиноприл юборилган гуруҳда оксипролин миқдори 172,9% га ошди.

Оксипролин миқдорининг каптоприл ва мизопростол гуруҳларида аҳамиятли даражада, яъни мос равишда 283,3% ҳамда 308,3% га ошгани кузатилди. Омепразол гуруҳида олинган натижалар эналаприл гуруҳи натижалари билан деярли бир хил бўлди.

Омепразол ААФ–Илар ва мизопростол билан комбинацияда қўлланилганда ушбу препаратларнинг фармакодинамик таъсири кучайиши кузатилди. Омепразол ва эналаприл, омепразол ва лизиноприл гуруҳларида мос равишда оксипролин миқдори даволаш ўтказилмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 306,2% ва 295,8% га ортиши кузатилди. Бу натижалар эналаприл ва лизиноприл билан монотерапия ўтказилган гуруҳлар натижаларига нисбатан аниқ даражада юқори бўлган. Омепразол ва каптоприл, омепразол ва мизопростол гуруҳларида меъда шиллик тўқимасида оксипролин миқдори мос равишда 429,1% ва 493,7% га кўпайган. Бу натижалар ҳам каптоприл ва мизопростол билан монотерапия ўтказилган гуруҳлар кўрсаткичларига нисбатан аниқ даражада юқори бўлган.

Буйрак тўқимасида оксипролин миқдори ўрганилганида карама-қарши натижалар аниқланди. Индометацин гастропатиясида буйрак тўқимасида ушбу аминокислота миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичидан 174,8% га ошди. Қўлланилаётган препаратлар, омепразолдан ташқари, буйраклар тўқимасида оксипролин миқдорини аниқ даражада камайтириши, бунда каптоприл ва мизопростолнинг қўлланилиши юқори даражада самара бериши аниқланди. Эналаприл ва лизиноприл гуруҳларида оксипролин миқдори даволаш ўтказилмаган гуруҳ кўрсаткичига нисбатан мос равишда 46,6% ва 48,9% га камайди. Каптоприл ва мизопростол гуруҳларида ушбу аминокислота миқдори мувофиқ тарзда 56,5% ва 68,1% га камайди. Омепразол гуруҳида олинган натижалар даволаш ўтказилмаган гуруҳ кўрсаткичларидан фарқланиши аниқ бўлмади.

Омепразолни ААФ–Илари ва мизопростол билан комбинацияда қўлланилганда эналаприл, лизиноприл, каптоприл ва мизопростолнинг буйраклар тўқимасида оксипролин миқдorigа фармакодинамик самарадорлиги ўзгармади. Олинган натижалар монотерапия ўтказилган гуруҳлар натижаларидан деярли фарқ қилмади.

Шу тарзда, индометацин гастропатиясида меъда шиллик тўқимаси ва буйраклар тўқимасида тажовуз-ҳимоя омиллари ўзаро муносабатининг ўзгаришлари коллаген ҳосил бўлиши жараёнининг меъда шиллик тўқимасида аҳамиятли даражада сусайиши ва буйраклар тўқимасида стимуляцияси билан белгиланади. ААФ–Илар ва мизопростол коллаген синтез бўлиши жараёнлари ўзгаришларини меъда шиллик қавати ва буйраклар тўқимасида бир йўсинда коррекциялайди. Омепразол чандикланиш жараёнларини меъда шиллик қаватида стимуляция қилади ва буйраклар тўқимасига деярли таъсир кўрсатмайди. Меъда шиллик тўқимасида регенерация жараёнларини стимуляция қилиш жиҳатидан омепразолни мизопростол билан комбинацияда қўллаш самаралидир. Омепразол ААФ–Илар ва мизопростол билан комбинацияда қўлланганда ушбу препаратларнинг буйраклар тўқимасида оксипролин миқдorigа фармакодинамик самарадорлиги ўзгармайди.

ХУЛОСА

«Ревматоид артритни яллиғланишга қарши ностероид терапиясида гастро- ва нефропатиянинг патогенетик механизмлари ва аниқланган ўзгаришларнинг коррекция йўллари» мавзусидаги фан доктори диссертацияси (DSc) бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. ААФ–Илар, омепразол ва мизопростол индометацин билан биргаликда қўлланганда индометациннинг меъда шиллиқ қаватига жароҳатловчи таъсири камаяди. Бу жиҳатдан ААФ–Илардан каптоприл юқори даражада самаралидир. ААФ–Илар омепразол билан ва мизопростол омепразол билан комбинацияда қўлланганда препаратлар самарадорлиги ортади. Индометациннинг гастродуоденал соҳа шиллиқ қаватига ножўя таъсирининг профилактикаси жиҳатидан омепразолни каптоприл ёки мизопростол билан комбинацияда қўллаш мақсадга мувофиқдир.

2. Индометацин нефропатиясида ААФ–Илар ва мизопростол ренопротектив самара кўрсатади. Омепразол протеин- ва ферментурия кўрсаткичларига таъсир этмайди. Каптоприл ва мизопростол юқори даражада ренопротектив таъсир кўрсатади. ААФ–Илар ва мизопростол омепразол билан комбинацияда қўлланганда уларнинг ренопротектив самарадорлиги ўзгармайди.

3. Индометацин-индуцирланган гастропатиянинг сабабларидан бири индометацин таъсирида меъда шиллиқ тўсиғида эримайдиган гликопротеинлар синтезининг сусайиши ва шиллиқ ишлаб чиқарувчи функционал ҳолатдаги хужайралар миқдорининг камайишидир. ААФ–Илар индометацин гастропатиясини даволашда цитопротектив самара кўрсатади. Улар орасида каптоприл юқори даражада самарага эга бўлиб, у шиллиқ тўсиқ синтезини оширади ва шиллиқ ишлаб чиқарувчи хужайралар миқдорини кўпайтиради. Бундай самарасига кўра каптоприл омепразол ва мизопростолга тенглаштирилади. ААФ–Илар ва мизопростолни омепразол билан комбинацияда қўллашда уларнинг фармакодинамик самарадорлиги аддитив синергизм кўринишида ортади. Омепразол билан каптоприл ва омепразол билан мизопростол комбинацияси юқори даражада самарадорликка эга.

4. Меъда шиллиқ тўсиғи синтезининг камайиши индометациннинг монооксигеназа тизимида ингибирловчи таъсир кўрсатиши билан белгиланади. ААФ–Илар ва мизопростол меъда шиллиқ тўқимаси МОФТга индуктив таъсир кўрсатади. Индуктив таъсирига кўра каптоприл лизиноприл ва эналаприлдан устун туради. Мизопростолнинг индуктив самараси каптоприлга тенглаштирилади. Омепразол ААФ–Илар ва мизопростол билан биргаликда қўлланганда препаратларнинг меъда шиллиқ тўқимасида монооксигеназа фермент тизимида индуктив самараси ортади. Бу жиҳатдан омепразолнинг каптоприл ва мизопростол билан комбинацияси юқори самара кўрсатади.

5. Гастропатия ривожланишида индометацин меъда билан бир қаторда буйраклар тўқимасида ҳам МОФТни сусайтиради. ААФ–Илар ва мизопростолнинг нефропротектив самараси ушбу дори воситаларининг

МОФТ ферментларига индуктив таъсири билан намоён бўлади. Препаратларнинг нефропротектив самараси уларнинг меъда МОФТига таъсирига нисбатан юқори даражада акс этади. Индуктив самарасига кўра каптоприл ва мизопростол эналаприл ва лизиноприлдан устун туради. Омепразол буйраклар тўқимаси МОФТига таъсир кўрсатмайди. Омепразол ААФ–Илар ва мизопростол билан комбинацияда қўлланганда препаратларнинг индуктив самарадорлиги ўзгармайди.

6. Индометацин гастропатиясида меъда шиллиқ қавати ва буйраклар тўқимасида монооксигеназа фермент тизимининг дисфункцияси оксидланиш стресси жараёнларининг жадаллашиши оқибатида юз беради. ААФ–Илар ва мизопростол меъда шиллиқ тўқимаси ва буйраклар тўқимасига антиоксидант таъсир кўрсатади. Омепразол меъда шиллиқ тўқимасига антиоксидант самара кўрсатиб, буйраклар тўқимасида оксидланиш стресси жараёнларига деярли таъсир этмайди. Антиоксидант таъсирига кўра каптоприл ва мизопростол юқори даражада самарага эга. Омепразолни ААФ–Илари ва мизопростол билан комбинацияда қўллашда фармакодинамик ўзаро таъсир аддитив синергизм кўринишида фақат меъда шиллиқ тўқимасида намоён бўлади, буйраклар тўқимасида ААФ–Илар ва мизопростолнинг антиоксидант таъсири ўзгармайди.

7. Индометацин гастропатиясида меъда шиллиқ тўқимаси ва буйраклар тўқимасида оксидланиш стресси жараёнларининг кучайиши NO субстрати миқдорининг аҳамиятли камайиши ва NO-ҳосил қилувчи ферментлар фаоллигининг сусайиши билан белгиланади. ААФ–Илар ва мизопростол L-аргинин-азот оксиди тизимининг бузилган кўрсаткичларини коррекциялайди. Омепразол меъда шиллиқ қаватида NO ҳосил бўлиши жараёнларини меъёрлаштиради ва буйраклар тўқимасига таъсир кўрсатмайди. Меъда шиллиқ тўқимаси ва буйраклар тўқимасида NO ишлаб чиқарилишини коррекциялаш жиҳатидан каптоприл ва мизопростолнинг қўлланилиши самаралидир. Омепразол ААФ–Илар ва мизопростол билан комбинацияда қўлланганда ушбу препаратларнинг фармакодинамик самарадорлиги меъда шиллиқ тўқимасида ортади, буйраклар тўқимасида эса ўзгармайди.

8. Индометацин гастропатиясида меъда шиллиқ тўқимаси ва буйраклар тўқимасида тажовуз-ҳимоя омилларининг ўзаро муносабати ўзгаришлари коллаген ҳосил бўлиши жараёнининг меъда шиллиқ қаватида аҳамиятли даражада сусайиши ва буйраклар тўқимасида стимуляцияси билан кечади. ААФ–Илар ва мизопростол коллаген синтези жараёнларининг бузилишларини меъда шиллиқ қавати ва буйраклар тўқимасида коррекциялайди. Омепразол чандикланиш жараёнларини меъда шиллиқ қаватида стимуляция қилади ва буйраклар тўқимасига деярли таъсир кўрсатмайди. Меъда шиллиқ қавати тўқимасида регенерация жараёнларини стимуляциялаш жиҳатидан омепразолни каптоприл ва мизопростол билан комбинацияда қўллаш самаралидир. Омепразол ААФ–Илар ва мизопростол билан комбинацияда қўлланганда ушбу препаратларнинг буйраклар тўқимасида оксипролин миқдорига фармакодинамик самарадорлиги ўзгармайди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

УСМАНОВА ШАХНОЗА ЭРКИНОВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГАСТРО- И НЕФРОПАТИИ
ПРИ НЕСТЕРОИДНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И ПУТИ КОРРЕКЦИИ ВЫЯВЛЕННЫХ
НАРУШЕНИЙ**

14.00.17 – Фармакология и клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ
ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2018

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.2.DSc/Tib164.

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу: www.ziyo.net.uz.

Научный консультант: **Хамраев Абдор Асрарович**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Даминова Лола Тургунпулатовна**
доктор медицинских наук, профессор

Фозилов Абдукаххор Вохидович
доктор медицинских наук, профессор

Каримов Мирвосит Мирвосикович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Ташкентский Педиатрический медицинский институт**

Защита докторской диссертации состоится «__» _____ 2018 г. в _____ часов на заседании разового Научного Совета на основе Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской Медицинской Академии. Адрес: 100109. г.Ташкент, Алмазарский район, ул.Фароби, дом 2. Тел./факс: (+998 71) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

С докторской диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № __) по адресу: 100109, г.Ташкент, ул.Фароби, дом 2. Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус «б» крыло, 1 этаж, 7 кабинет. Тел./Факс: (+99871) 150-78-14.

Автореферат докторской диссертации разослан «__» _____ 2018 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от «__» _____ 2018 года).

А.Г.Гадаев

Председатель разового научного совета на основе
Научного совета по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор

Б.Х.Шагазатова

Ученый секретарь разового научного совета на
основе Научного совета по присуждению ученых
степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.В.Якубов

Председатель разового научного семинара на
основе Научного совета по присуждению ученых
степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мировой медицинской практике нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являющиеся эффективными средствами патогенетической терапии острой или хронической боли – используются миллионами пациентами и занимают важное место при лечении ревматологических больных. По статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) почти 30 млн человек, среди которых 40% лица пожилого возраста, принимают НПВС и эта цифра постоянно растет⁶. В настоящее время гастропатия является одним из самых распространенных серьезных осложнений терапии нестероидными противовоспалительными средствами². Другой немаловажный побочный эффект НПВС проявляется нефропатией и вызывает поражение почек примерно у 25–30% больных³. До настоящего времени не решены вопросы эффективной профилактики и лечения желудочно-кишечных и почечных побочных эффектов, возникающих на фоне приёма НПВП и являются одной из актуальных проблем.

В мире проводится ряд исследований с целью оценки патогенетических механизмов развития гастро- и нефропатии при терапии ревматоидного артрита нестероидными противовоспалительными средствами и разработки эффективных методов коррекции выявленных нарушений. В этом плане изучение особенностей изменения монооксигеназной ферментной системы и оценка состояния окислительного стресса в слизистой ткани желудка и в ткани почек при гастропатии, вызванной приёмом нестероидных противовоспалительных средств; оценка процессов NO-образования и состояния коллагенообразования в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и в ткани почек; оценка эффективности некоторых ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (и-АПФ), мизопростол, омепразол и их комбинаций на патогенетические механизмы гастропатии и нефропатии; совершенствование системы лечения индометациновой-гастропатии с применением и-АПФ, мизопростол, омепразол и их комбинаций являются приоритетными задачами современной медицины.

В исследованиях посвященных ранней диагностике, профилактике и сокращению количества осложнений терапевтических заболеваний среди разных слоев населения нашей страны получены значительные результаты. Вместе с тем, в системе здравоохранения существуют ряд нерешенных вопросов, среди которых наиболее важными являются профилактика и лечение ревматологических и гастроэнтерологических заболеваний. В Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017–2021 гг. определены важные задачи,

¹Карасёва Г.А. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения // Медицинские новости, 2012, № 8. – С. 21–22.

²Остроумова О.Д., Зыкова А.А. Лечение артериальной гипертонии при метаболическом синдроме // Журнал «Трудный пациент», Архив. – 2011, № 12. – С. 4–9; Максимов М.Л. Современные подходы к терапии болевого синдрома // Русский мед. журнал, 2013, Т. 21, № 34. С. 1734–1736.

³Оранский С.П. Хроническая болезнь почек при ревматоидном артрите: ассоциация с сердечно-сосудистым риском // Фундаментальные исследования, 2013, № 12. – С. 285–288.

направленные на «... повышение доступности и качества медицинского и социально-медицинского обслуживания населению, формирование здорового образа жизни населения, дальнейшее развитие фармацевтической промышленности и улучшение обеспеченности населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами, обеспечение снижения показателей заболеваемости населения и повышения продолжительности жизни населения ...»⁴. В этом плане важное значение имеет изучение механизмов побочного действия нестероидных противовоспалительных средств при лечении ревматологических заболеваний, оценка показателей нарушения взаимоотношения между агрессивными и защитными факторами в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и в ткани почек, укрепление здоровья больных путем профилактики и лечения НПВС-гастро- и нефропатии.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам обозначенных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 гг.» от 07 февраля 2017 года, Постановлении № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 гг.» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной сфере деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁵.

Научному поиску методов эффективной профилактики и лечения желудочно-кишечных и почечных побочных эффектов, возникающих на фоне лечения ревматоидного артрита нестероидными противовоспалительными средствами посвящены научные исследования ведущих научных центров и высших учебных заведений в мире, в частности: Oxford University, University of Washington, University of California, Weill Cornell University (США), Universidade Estadual de Ponta Grossa (Бразилия); VIT University (Индия), Eskisehir Osmangazi University, Adnan Menderes University (Турция); China Medical University (Тайвань); Minia University (Египет); University of Sydney (Австралия); Lithuanian University (Италия); University Hospital of Antwerp (Бельгия); Universitaire Vaudois (Швейцария); University Hospital of Berne (Швейцария); Ташкентская медицинская Академия (Узбекистан).

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 07 февраля 2017 года.

⁵ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: oxford.university-guides.com, www.washington.edu, www.universityofcalifornia.edu, weill.cornell.edu, upci.upmc.edu, publichealth.med.miami.edu, www.mrc.ac.uk, www.ssmu.ru, www.ksma.ru, www.rudn.ru, patient.ncagp.ru, www.tma.uz и другие источники.

В научных исследованиях посвященных анализу патогенетических механизмов гастро- и нефропатии при нестероидной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита получен ряд, в том числе, следующие ниже научные результаты: выявлено снижение содержания простагландинов в ткани желудка и в ткани почек при лечении нестероидными противовоспалительными препаратами ревматоидного артрита (University Michigan, США); доказано развитие гастропатии и нефропатии на фоне приёма низких доз аспирина при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы (Universidade Estadual de Ponta Grossa, Бразилия); обосновано развитие осложнений в виде эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта при применении «истинно» селективных ЦОГ2-ингибиторов, т.е. коксибов и преимущественно селективных НПВП – набуметона, мелоксикама и этодолака (Oxford University, University of Washington, США); доказано повреждающее действие нестероидных противовоспалительных средств на слизистую желудочно-кишечного тракта и на ткань печени (China Medical University, Тайвань); доказано, что использование НПВП более 5 раз в месяц четко ассоциируется с риском обострения болезней желудочно-кишечного тракта (National Center for Global Health and Medicine, Япония); выявлено нарушение баланса между защитными и агрессивными факторами в развитии гастро- и нефропатии при нестероидной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита (Ташкентская медицинская академия, Узбекистан).

В мире в настоящее время проводятся ряд научных исследований по изучению патогенетических механизмов гастро- и нефропатии при нестероидной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита и устранению выявленных нарушений, в том числе по следующим приоритетным направлениям: обоснование механизма побочного действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и почки нестероидных противовоспалительных средств при лечении ревматоидного артрита; изучение изменений показателей NO-образования при применении нестероидных противовоспалительных средств; обоснование механизмов развития эрозивно-язвенных повреждений в слизистой оболочке желудка и нефропатии на фоне снижения синтеза простагландина E₂ при применении НПВС; оценка влияния ингибиторов протонной помпы, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, мизопростала на течение гастро- и нефропатии в сравнительном аспекте; разработка способов профилактики и лечения гастро- и нефропатии при ревматологических заболеваниях; совершенствование методов профилактики и лечения заболеваний органов желудочно-кишечного тракта и почек.

Степень изученности проблемы. Анализ многочисленной современной зарубежной и отечественной литературы свидетельствует о накоплении большого объема клинических данных, посвященных изучению частоты возникновения поражений желудочно-кишечного тракта и почек при приеме НПВС, при таком грозном заболевании, как ревматоидный артрит. За последние 10 лет смертность от кровотечений и перфораций при язвенной болезни снизилась с 11,6% до 7,4%, однако у больных получавших аспирин и

НПВП этот показатель возрос с 14,7% до 20,9% (Straube S., 2009; Ивашкин В.Т. и соавт., 2014; Насонов Е.Л.; 2017). Также приводятся данные, что при применении НПВС поражение почек наблюдается у 25–30% больных (Храмцова Н.А., 2010; Оранский С.П., 2013).

Многочисленными исследователями в целях предупреждения побочных действий НПВП на слизистую желудка были проанализированы положительные и отрицательные особенности эффективности блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, ингибиторов протонной помпы, антацидов, препаратов коллоидного субцитрата висмута (Маев И.В., Лебедева Е.Г., 2011; Гладких Ф.В., Степанюк Н.Г., 2016; Ефимов А.Л., Сигуа Б.В., Филаретова Л.П., 2017; Гладких Ф.В., 2017; Ng F., Wong S., Lam K. et al, 2010; Hochberg M., Fort J., Svensson O. et al, 2011; Ngamruengphong S., Leontiadis G., Radhi S., et al, 2011; Shih AR, Misdraji J., 2017). Оценена эффективность селективных и специфических ингибиторов ЦОГ-2 (Пальгова Л.К., Прашнова М.К., Райхельсон К.Л., 2014; Чекман И.С., Казак Л.И., Матвеева Е.В., 2014; Имамединова Г.Р., Чичасова Н.В., 2015; Симаненков В.И., Лутаенко Е.А., Никогосян А.А., 2016; Хамраев А.А., 2018). Обосновано, что эти лекарственные средства оказывают положительный эффект, если повреждение слизистой локализовано в двенадцатиперстной кишке, а также механизм действия при лечении НПВС-гастропатий, однако не проведена оценка влияния этих препаратов на функциональное состояние почек при нефропатиях. До настоящего времени методы эффективной профилактики и лечения желудочно-кишечных и почечных побочных эффектов НПВС не разработаны.

Учитывая изложенное выше в последнее десятилетие проблема развития гастро- и нефропатии под влиянием нестероидных противовоспалительных средств занимает важное место при лечении ревматологических больных (Гриценгер В.Р. и соавт., 2012, Оранский С.П., 2013, Вялов С.С., 2014). Возникает необходимость обоснования механизмов формирования гастро- и нефропатии при лечении ревматологических заболеваний НПВС и с учетом полученных данных разработать новые лекарственные препараты с целью лечения и профилактики.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии по теме–Госрегистрационный №01.070070 «Изучение особенностей клинического течения и эффективности лечения при кислотозависимых заболеваниях гастродуоденальной зоны при некоторых ревматологических заболеваниях у лиц с избыточной массой тела» (2013–2016).

Целью исследования явилось изучение механизмов развития гастро- и нефропатии при нестероидной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита и разработка оптимальных схем для коррекции выявленных нарушений.

Задачи исследования:

оценить эффективность омепразола, эналаприла, лизиноприла, каптоприла и мизопростола (сайтотека) на динамику эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка при их совместном применении с индометацином;

оценить в сравнительном аспекте эффективность омепразола, эналаприла, лизиноприла, каптоприла и мизопростола на динамику некоторых показателей повреждения почек при их совместном применении с индометацином;

изучить эффективность И-АПФ, мизопростола, омепразола и их комбинаций на состояние слизистой барьера желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом;

оценить особенности изменения монооксигеназной ферментной системы в слизистой ткани желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом, а также, оценить эффективность применения некоторых И-АПФ, мизопростола, омепразола и их комбинаций;

изучить состояние окислительного стресса в слизистой ткани желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии, эффективность применения И-АПФ, мизопростола, омепразола и их комбинации на показатели окислительного стресса;

оценить состояние системы NO-образования в слизистой ткани желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом, механизм влияния И-АПФ, мизопростола, омепразола и их комбинации на процессы NO-образования;

оценить состояние коллагенообразования в слизистой ткани желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных и сравнительную эффективность применения И-АПФ, мизопростола, омепразола и их комбинации.

Объектом исследования были 18 здоровых и 204 половозрелых белых крыс-самца с экспериментальной моделью ревматоидного артрита и с гастропатией, вызванной индометацином.

Предметом исследования явились моча, слизистая ткань желудка и ткань почек для биохимических и морфологических исследований.

Методы исследования. В диссертации были использованы морфологические, биохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

изучен защитный эффект И-АПФ, омепразола и сайтотека от повреждающего действия индометацина на слизистую желудка, установлена наибольшая эффективность профилактического применения каптоприла и мизопростола;

установлено, что эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка индометацином сопровождаются снижением синтеза нерастворимых гликопротеинов в слизистом барьере желудка и значительным уменьшением количества слизевырабатывающих клеток, доказано, что в коррекции этих нарушений наиболее эффективным является

комбинированное применение омепразола с каптоприлом и омепразола с мизопростолом;

установлено, что при индометациновой гастропатии значительно снижается активность монооксигеназной системы как в желудке, так и в почках, которая обусловлена интенсификацией процессов окислительного стресса и нарушениями в системе NO-образования, доказано, что в коррекции этих нарушений эффективными являются И-АПФ и мизопростол;

установлено, что по индуктивному влиянию на ферменты монооксигеназной системы и систему NO-образования и по антиоксидантному эффекту каптоприл превосходит лизиноприл и эналаприл, доказано, омепразол оказывает коррегирующее влияние на эти системы только в слизистой желудка и практически не влияет на почки;

установлено, что изменение взаимоотношения агрессивно-протективных факторов в слизистой ткани желудка и ткани почек при индометациновой гастропатии сопровождается значительным подавлением процесса коллагенообразования в слизистой ткани желудка и стимуляцией в ткани почек;

доказано коррегирующее влияние И-АПФ и мизопростола на нарушенные процессы синтеза коллагена в ткани желудка и почек, омепразол стимулирует процессы рубцевания в ткани желудка и практически не влияет на ткань почек;

доказана высокая эффективность комбинированного применения омепразола с мизопростолом и с каптоприлом в плане стимуляции регенераторных процессов в слизистой ткани желудка, при комбинированном применении фармакодинамические эффекты этих препаратов на содержание оксипролина в ткани почек не меняется.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

на основании результатов проведенных экспериментальных исследований разработаны особенности взаимоотношения агрессивно-протективных факторов при гастро-и нефропатии, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов;

результаты исследований позволили рекомендовать оптимальные эффективные и безопасные схемы для коррекции механизмов развития гастро- и нефропатии при применении НПВС при ревматоидном артрите.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных методов и подходов, соответствием теоретических сведений с полученными результатами, методической правильностью проведенных исследований, достаточным количеством экспериментальных животных, обработкой данных с помощью статистических методов, а также полученные результаты сопоставлены с зарубежными и отечественными исследованиями, подтверждением сделанных заключений и полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в дополнении теоретических знаний в понимании особенностей изменения

взаимоотношения агрессивно-протективных факторов при гастро- и нефропатии, вызванной приёмом нестероидных противовоспалительных средств. Результаты проведенных исследований по изучению защитного действия омепразола, И-АПФ и мизопростола при профилактическом применении от эрозивно-язвенного повреждающего действия индометацина позволяют рекомендовать комбинации омепразола с каптоприлом для профилактики гастропатии больным принимающих длительно НПВС.

Практическая значимость результатов исследований определяется утверждением, что омепразол не влияет на патогенетические механизмы развития НПВС-нефропатии и поэтому при лечении НПВС-гастропатии у больных ревматоидным артритом не следует проводить монотерапию с омепразолом; разработкой подходов, основанных на возможности эффективного применения комбинаций омепразола с каптоприлом и омепразола с мизопростолом для одновременной коррекции НПВП-гастро- и нефропатии при ревматоидном артрите. Комбинацию омепразола с мизопростолом нецелесообразно использовать из-за дороговизны и частого побочного эффекта, проявляющегося диареей у больных, и напротив, комбинированное применение омепразола с каптоприлом даёт возможность профилактики развития осложнений, повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни больных.

Внедрение результатов исследования. На основе результатов проведенных исследований по патогенетическим механизмам гастро- и нефропатии при нестероидной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита и оценке путей коррекции выявленных нарушений:

утверждено методическое пособие «Способ моделирования ревматоидного артрита с целью профилактики индометациновой гастропатии у экспериментальных животных» (справка Министерства здравоохранения № 8Н-М/180 от 14 июня 2012 года). Данные методические рекомендации предоставили возможность профилактики и лечения повреждений слизистой оболочки желудка в виде гастропатий на основе коррекции нарушений взаимоотношения между агрессивно-протективными факторами защитного барьера желудка под воздействием нестероидных противовоспалительных средств;

результаты исследований внедрены в учебный процесс кафедры фармакологии и клинической фармации, а также деятельность лаборатории синтеза координационных соединений и фармакотоксикологических исследований Ташкентского фармацевтического института, в практическую деятельность ЦНИЛ Андижанского государственного медицинского института (заключение Министерства здравоохранения № 8Н-д/87 от 04 мая 2018 года). В результате, на основе рекомендации оптимальных и безопасных схем для коррекции нарушенных механизмов гастро- и нефропатии при применении нестероидных противовоспалительных средств у больных ревматоидным артритом создана возможность более быстрого восстановления здоровья и социальной адаптации, повышения качества жизни больных.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 7 научно-практических конференциях, в том числе, на 5 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 28 научных работ, из них 16 журнальных статей, 12 статей в научных изданиях рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, в том числе 6 – в республиканских и 6 – в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 172 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения по внедрению в практику результатов исследования по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления о прогнозировании и профилактике НПВС-гастро- и нефропатии»** использованы данные современной литературы, проанализированы теоретические аспекты основных звеньев патогенеза НПВС-гастро- и нефропатии, систематизированы исследования посвященные этой проблеме, раскрыты современные представления о прогнозировании и профилактике данной патологии. Проанализированы преимущества и недостатки существующих методов диагностики и профилактики, а также, определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Методы оценки коррекции гастро- и нефропатии в терапии нестероидными противовоспалительными средствами»** дана общая характеристика экспериментального материала и освещены использованные методы.

Экспериментальные исследования проводили в 2-этапа. Первый этап экспериментов проводился на 144 белых крысах-самцах. Изучали антиульцерогенный эффект эналаприла, лизиноприла, каптоприла, омегапрозола и мизопростола при их совместном введении с индометацином в течение 5-ти и 10-ти суток, также в этих сроках изучали частоту и площадь эрозивно-язвенных повреждений при совместном применении индометацина с омегапрозолом и эналаприлом, с омегапрозолом и лизиноприлом, с омегапрозолом и каптоприлом, с омегапрозолом и мизопростомом.

Повреждающий эффект индометацина на почки оценивали путем изучения протеинурии и ферментурии в моче. Оценивали ренопротективный эффект изучаемых препаратов.

Второй этап экспериментальных исследований проводили на 78 крысах-самцах смешанной популяции весом 160–200 гр, которые были разделены на 13 групп, по 6 животных в каждой группе. На этом этапе изучали эффективность И-АПФ, омепразола, мизопростола и комбинации омепразола с И-АПФ и мизопростолом на показатели агрессивно-протективных факторов в желудке и почках при индометациновой гастропатии.

Содержание сиаловых кислот в суспензии слизистой оболочки желудка определяли по методу Л.И.Линевик. Для определения содержания фукозы в суспензии нерастворимого слизистого геля воспользовались методом предложенным П.Д.Рабиновичем и соавт. Содержание общего белка определяли методом О.Н.Lowry и соавт. Количество слизеобразующих клеток в антральном отделе желудка рассчитывали путем подсчета общего количества клеток в стандартном поле зрения на светооптических препаратах под увеличением 40С10. Содержание и активность ферментов МОФС определяли в слизистой ткани желудка и в ткани почек. Содержание цитохрома р-450 определяли в микросомальной фракции гомогената по методу Т.Оmura, R.Sato. Активность микросомальной НАДФН-цитохром С-редуктазы определяли по методу С.Н.Williams. В надосадочной жидкости гомогенатов определяли активность амидопирин-N-деметилазы по методу П.Попова. Содержание микросомального белка определяли методом О.Н.Lowry и соавт. Содержание малонового диальдегида (МДА) в надосадке определяли по методу Л.И.Андреевой и соавт. Хемолюминесценцирующие (ХЛ) продукты ПОЛ определяли по методике Ю.А.Владимирова и А.И.Арчакова. Активность каталазы в микросомально-цитозольной фракции гомогената ткани желудка и почек определяли по методу М.А.Королюка и соавт. Активность СОД оценивали по проценту восстановления нитротетразолиевого синего в щелочной среде и выражали в условных ЕД на мин/мг белка.

Образование NO в слизистой ткани и в ткани почек изучали путем определения содержания его продуктов – нитритов и нитратов в микросомальной фракции. Содержание аминокислоты L-аргинина в надосадочной фракции гомогената слизистой оболочки желудка и почек определяли по методу A.Steven и соавт. Активность маркера фермента NO-синтазы – НАДФН диафоразы определяли по методу V.T.Норе и соавт. в модификации А.С.Комарина и соавт. Активность фермента нитритредуктазы определяли в надосадочной фракции гомогената слизистой ткани желудка по методу Т.П.Вавилова.

Содержание оксипролина в надосадочной жидкости гомогенатов определяли по методу A.Steven и соавт. Функциональное состояние почек в исследуемых группах животных изучали путем определения белка и ферментов АлАТ, АсАТ в моче. Полученные данные обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента стандартным пакетом программ Microsoft Excel. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

В третьей главе «Сравнительная оценка эффективности некоторых ингибиторов АПФ, ингибиторов протонной помпы и синтетического простагландина на динамику язвенно-эрозивных поражений слизистой желудка и на некоторые показатели поражения почек при их совместном применении с индометацином» изучено влияние И-АПФ, ингибиторов протонной помпы (ИПП), мизопростол и их комбинаций на взаимоотношение агрессивно-протективных факторов в желудке и в почках при индометациновой гастропатии при ревматоидном артрите.

В таблице 1 представлены результаты изучения частоты эрозивно-язвенных повреждений индометацином слизистой желудка при комбинированном применении омепразола с И-АПФ и мизопростолом. Как видно из представленных в таблице данных, комбинированное применение омепразола с И-АПФ и мизопростолом значительно предотвращает повреждающее действие индометацина на слизистую желудка.

Таблица 1

Частота эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка индометацином при комбинированном применении омепразола с И-АПФ и мизопростолом

Группы животных	Количество животных	Частота эрозивно-язвенных повреждений (количество животных (%))			
		5 суток		10 суток	
		абс	%	абс	%
Индометацин	6	6	100,0	6	100,0
Индометацин+омепразол+эналаприл	6	5	83,3	3	50,0*
Индометацин+омепразол+лизиноприл	6	5	83,3	2	33,4*
Индометацин+омепразол+каптоприл	6	3	50,0*	0	0
Индометацин+омепразол+мизопростол	6	3	50,0*	1	16,7**

Примечание: * - различия относительно данных группы с индометацином значимы (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$)

При 5-дневном сроке совместного применения препаратов полученные результаты были менее заметными, однако при 10-дневном введении полученные результаты были убедительными. В группе животных, получавших совместно индометацин+омепразол+эналаприл наблюдали эрозивно-язвенные повреждения желудка лишь у 50% крыс, тогда как при применении эналаприла с индометацином повреждающее действие индометацина отмечали у 66,6% животных. Почти аналогичные изменения наблюдали и в группе животных, получавших индометацин совместно с омепразолом и лизиноприлом.

В группе животных получавших омепразол и каптоприл в течение 5-ти дней отмечали повреждающее действие индометацина у 50% животных, а у крыс, леченных в течение 10-ти дней повреждающее действие индометацина не наблюдалось. Почти такие же результаты наблюдали в группе животных, прошедших лечение омепразолом и мизопростолом. При 10-дневном введении этих препаратов наличие эрозий в слизистой желудка отмечали лишь у одного животного (16,7%).

При совместном применении омепразола с эналаприлом в течение 5-ти суток площадь повреждений снижалась почти в 1,9 раза, тогда как частота повреждений уменьшалась всего лишь на 16,7%. При 10-дневном введении препаратов площадь повреждений уменьшалась почти в 4 раза, а частота повреждений уменьшалась в 2 раза. В группе животных, получавших омепразол с лизиноприлом на 5-е и 10-е сутки лечения площадь повреждений уменьшалась почти в 2,5 и 5,5 раза соответственно, тогда как частота повреждений уменьшалась всего лишь в 1,2 и 3 раза соответственно. В группах животных, леченных омепразол с каптоприлом и омепразол с мизопростолом полученные результаты были более значительными. В этих группах на 5-е сутки лечения наблюдали уменьшение площади повреждений на 3,9 и на 4,9 раза соответственно. При 10-дневном сроке применения комбинаций наблюдалась значительная эффективность этих препаратов.

Таким образом, при совместном применении И-АПФ, омепразола и мизопростола с индометацином повреждающее действие индометацина на слизистую желудка снижается. В этом плане из И-АПФ наиболее эффективным является каптоприл. При комбинированном применении И-АПФ с омепразолом и мизопростола с омепразолом эффективность препаратов увеличивается. В плане коррекции побочного действия индометацина на слизистую гастродуоденальной зоны наиболее целесообразным является комбинированное применение омепразола с каптоприлом или мизопростолом.

Во втором разделе главы нами изучено влияние индометацина на такие показатели повреждения почек как протеинурия и ферментурия. Оценивали эффективность совместного применения И-АПФ, омепразола и мизопростола при комбинированном применении с индометацином в сроках 5-ти и 10-ти суток. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Как видно из приведенных данных в таблице при 5-дневном введении индометацина содержание белка в моче увеличивается почти в 5 раз, АлАТ и АсАТ более чем в 3 раза. При 10-дневном введении препарата эти изменения усугубляются, содержание белка увеличивается почти в 6 раз, а АлАТ и АсАт в 5 раз от показателей контрольной группы. При лечении И-АПФ отмечали положительное влияние препаратов на показатели протеин и ферментурии. Наилучшие результаты наблюдали в группе леченной каптоприлом. При совместном применении индометацина с эналаприлом содержание белка в моче снижалось на 27,2% от показателя в группе с индометацином. В группе с лизиноприлом содержание белка снижалось на 32,3%, а в группе с каптоприлом на 44,5%. Почти аналогичные изменения наблюдали и при изучении содержания АлАТ и АсАТ. Наилучший ренопротективный эффект И-АПФ наблюдали при 10-дневном сроке их введения. Содержание белка в группе с эналаприлом снижалось на более чем в 3 раза, в группе с лизиноприлом в 3 раза, а в группе с каптоприлом более чем в 4 раза. Почти такие же эффекты наблюдали при изучении содержания АлАТ и АсАТ. Омепразол практически никакого влияния на показатели протеин и ферментурии при индометациновой нефропатии не оказывает. Содержание белка и ферментов в моче в группе с омепразолом недостоверно

отличалось от показателей в группе с индометацином. Мизопростол оказывает почти аналогичный нефропротективный эффект как каптоприл. Как видно из представленных данных в таблице 2, в группах с мизопростолом и каптоприлом полученные результаты отличаются недостоверно.

Таблица 2

Влияние омега-3, И-АПФ и мизопростола на показатели протеинурии и ферментурии при их совместном применении с индометацином

Группы животных	Количество животных	Показатели протеин и ферментурии		
		5 суток		
		Белок, мг/мл	АЛТ, ЕД/мл	АсАТ, ЕД/мл
Интактная	6	0,061±0,002	0,0031±0,0001	0,0045±0,0002
Контроль Н2О	6	0,053±0,002	0,0029±0,0001	0,0041±0,0001
Индометацин	6	0,254±0,008***	0,0098±0,0004***	0,0136±0,0004***
Индометацин +эналаприл	6	0,185±0,005***^^	0,0072±0,0003***^^	0,0088±0,0003***^^
Индометацин +лизиноприл	6	0,172±0,005***^^	0,0071 ±0,0002***^^	0,0095±0,0004***^^
Индометацин +каптоприл	6	0,141±0,004***^^	0,0059±0,0002***^^	0,0071±0,0003***^^
Индометацин +омепразол	6	0,268±0,006***	0,0104±0,0004***	0,0147±0,0004***
Индометацин+ мизопростол	6	0,164±0,004***^^	0,0068±0,0003***^^	0,0079±0,0005***^^
10 суток				
Интактная	6	0,058±0,002	0,0035±0,0002	0,0042±0,0002
Контроль Н2О	6	0,064±0,002	0,0032±0,0001	0,0039±0,0003
Индометацин	6	0,378±0,010***	0,0165±0,0004***	0,0194±0,0007***
Индометацин +эналаприл	6	0,113±0,003***^^	0,0080±0,0004***^^	0,0097±0,0004***^^
Индометацин +лизиноприл	6	0,121±0,004***^^	0,0077±0,0003***^^	0,0103±0,0006***^^
Индометацин +каптоприл	6	0,092±0,003***^^	0,0069±0,0002***^^	0,0082±0,0004***^^
Индометацин +омепразол	6	0,389±0,006***	0,0178±0,0006***	0,0203±0,0006***
Индометацин+ мизопростол	6	0,108±0,004***^^	0,0053±0,0002***^^	0,0091±0,0003***^^

Примечание: * - различия относительно данных интактной группы значимы (* - p<0,05, *** - p<0,001), ^ - различия относительно данных группы индометацин значимы (^ - p<0,001)

При комбинированном применении И-АПФ и мизопростола с омепразолом ренопротективный эффект препаратов не меняется. Полученные результаты в этих группах недостоверно отличались от данных групп, леченных без омепразола.

В четвертой главе диссертации «Сравнительная оценка эффективности И-АПФ, мизопростола, омепразола и их комбинаций на состояние слизистого барьера желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом» освещены нарушения взаимоотношения агрессивных и протективных факторов слизистой оболочки гастроудоденальной зоны при воздействии индометацина. При моделировании экспериментальной гастропатии агрессивным фактором является влияние индометацина на слизистую гастроудоденальной зоны. По полученным результатам предыдущей главы необходимо отметить, что применяемые препараты обладают разной степенью цитопротективным эффектом. С целью выяснения сказанного в этой главе исследовательской работы считали необходимым изучить состояние защитного барьера в слизистой желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом и оценить эффективность И-АПФ, омепразола, мизопростола и комбинации омепразола с другими препаратами. Результаты изучения комбинированного применения омепразола с И-АПФ и мизопростолом на содержание фракций нерастворимых гликопротеинов (НГП) в слизистой ткани желудка представлены в таблице 3.

Таблица 3

Влияние комбинации омепразола с И-АПФ и мизопростолом на содержание фракций нерастворимых гликопротеинов в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии у животных с ЭРА

Группы животных	Сиаловые кислоты мкг в мл суспензии	Фукоза мкг в мл суспензии	Общий белок мкг в мл суспензии
Контроль	4,12±0,158	6,73±0,125	15,22±0,655
ГЭРА	1,22±0,067	2,78±0,100	7,65±0,257
ГЭРА+H ₂ O	1,38±0,072	2,85±0,121	8,55±0,352
ГЭРА+омепразол+эналаприл	4,32±0,074***	5,98±0,147***	12,88±0,584***
ГЭРА+омепразол+лизиноприл	4,52±0,105***	6,72±0,220***	13,98±0,625***
ГЭРА+омепразол+каптоприл	5,98±0,155***	8,72±0,173***	16,78±0,500***
ГЭРА+омепразол+мизопростол	7,37±0,133***	10,85±0,466***	19,62±0,569***

Примечание: * – различия относительно данных группы без лечения (ГЭРА+H₂O) значимы (***– p<0,001).

По результатам приведенным в таблице можно утверждать, что комбинированное применение омепразола с другими препаратами потенцирует их цитопротективный эффект в виде аддитивного фармакодинамического взаимодействия. В группе животных с ГЭРА, леченных омепразол с эналаприлом отмечали увеличение содержания сиаловых кислот на 213%, фукозы на 110,5% и общего белка на 50,8% от показателей в группе ГЭРА+Н₂О. Почти такое же взаимодействие лекарственных средств наблюдали и в группе проводившей лечение омепразолом и лизиноприлом.

В этом плане в группах омепразол с каптоприлом и омепразол с мизопростолом взаимодействие было более значительным. Полученные результаты были высокими даже от показателей контрольной группы. В группе омепразол с каптоприлом содержание сиаловых кислот, фукозы и общего белка увеличивались на 333,3%, на 207% и на 96,5% соответственно от показателей в группе без лечения. В группе с мизопростолом увеличение этих фракций составляло 433,3%, 281,7% и 129,6% соответственно. Эти результаты были достоверно высокими даже от показателей контрольной группы.

Также изучена эффективность комбинированного применения омепразола с И-АПФ и мизопростолом на количество функционирующих слизевырабатывающих клеток при ГЭРА. При комбинированном применении омепразола с эналаприлом количество слизевырабатывающих клеток увеличивалось на 89% от показателя в группе без лечения, тогда как при монотерапии с эналаприлом количество клеток увеличивалось на 57%.

Аналогичные изменения наблюдали и при комбинированном применении омепразола с лизиноприлом. Наилучшие результаты были получены при комбинированном применении омепразола с каптоприлом и омепразола с мизопростолом. В группе омепразол с каптоприлом количество этих клеток увеличивалось на 204,2% от показателя группы без лечения и это увеличение было на 29,4% высоким от показателя контрольной группы. В группе с мизопростолом количество клеток увеличивалось на 232,3% и было высоким на 41,4% от показателя контрольной группы, тогда как при монотерапии с мизопростолом количество этих клеток оставалось на 15% ниже от контрольных значений. Таким образом, при экспериментальном РА состояние слизистого барьера желудка практически не меняется. Применение индометацина при лечении РА значительно подавляет синтез НГП слизистого барьера и уменьшает количество функционирующих слизевырабатывающих клеток. И-АПФ оказывают цитопротективный эффект при лечении индометациновой гастропатии. Среди них более эффективным является каптоприл, который увеличивает синтез слизистого барьера и количество слизевырабатывающих клеток. По такому эффекту каптоприл приравнивается омепразолу и мизопростолу. При комбинированном применении И-АПФ и мизопростола с омепразолом их фармакодинамический эффект увеличивается в виде аддитивного

взаимодействия. Наиболее эффективными являются комбинации омепразола с каптоприлом и омепразола с мизопростолом.

В пятой главе **«Особенности изменения монооксигеназной ферментной системы в слизистой ткани желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом. Эффективность применения некоторых И-АПФ, омепразола, мизопростола и их комбинации»** изучены особенности изменения МОФС в слизистой ткани желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с ЭРА. Выявлено, что индометацин значительно снижает содержание и активность ферментов монооксигеназной системы в слизистой оболочке желудка и в ткани почек. Установлено снижение содержания цитохрома р-450 на 70,9%, b5 на 69% и микросомального белка на 66,4% соответственно от контрольных значений. Наблюдали снижение активности НАДФН-цитохром-С-редуктазы на 60,7%, а амидопирин-N-деметилазы на 70,2%. Почти аналогичные изменения выявлены и в ткани почек. Содержание цитохрома р450, b5 и микросомального белка снижалось на 78,7%, 72,8% и 68,8% соответственно от значений в группе с ЭРА. При этом активность НАДФН-цитохром-С-редуктазы и амидопирин-N-деметилазы снижалась на 71,1% и на 71,7% соответственно.

Изучение эффективности используемых нами препаратов показало, что И-АПФ – эналаприл, лизиноприл и каптоприл увеличивают содержание и активность ферментов. В группе с каптоприлом наблюдали увеличение цитохрома р450 на 73,9%, b5 на 128,5% и микросомального белка на 96,3%. Активность НАДФН-цитохром-С-редуктазы и амидопирин-N-деметилазы увеличивалось соответственно на 80,6% и на 166,6% от показателей в группе без лечения. Почти аналогичные изменения содержания и активности ферментов наблюдали и в группах с омепразолом и мизопростолом. В группах с эналаприлом и лизиноприлом увеличение содержания и активности ферментов МОФТ в слизистой оболочке желудка были менее значительными.

И-АПФ и мизопростол оказывают цитопротективный эффект, который проявляется индуктивным действием этих препаратов на ферменты МОФС в ткани почек. Этот эффект препаратов на МОФС почек выражен в большей степени, чем их действие на МОФС в желудке. По индуктивному влиянию эналаприл и лизиноприл оказывали аналогичный эффект. В группе животных, леченных лизиноприлом наблюдали увеличение содержания цитохрома р450 на 246,3%, цитохрома b5 на 160% и микросомального белка на 133,8% от показателей в группе ГЭРА без лечения. Активность ферментов НАДФН-цитохром-С-редуктазы и амидопирин-N-деметилазы увеличивалось на 148,2% и 130,9% соответственно. Более значительная индуктивная эффективность наблюдалась в группе с каптоприлом, в которой выявлено увеличение содержания цитохрома р450, b5 и микросомального белка соответственно на 352,1%, 228%, и 199,7% от показателей в группе без лечения.

В группе леченной мизопростолом полученные результаты практически не отличались от показателей группы с каптоприлом. Результаты группы с омепразолом были аналогичными результатам группы ГЭРА без лечения и является основанием для утверждения, что омепразол не влияет на ферменты МОФС в ткани почек.

При изучении эффективности комбинированного применения омепразола с ИАПФ и омепразола с мизопростолом наилучшие фармакодинамические взаимодействия наблюдали в группах совместного введения омепразола с каптоприлом и мизопростолом. В группе, леченной омепразол с каптоприлом наблюдали увеличение содержания цитохрома р450, b5 и микросомального белка на 316,3%, 285,7% и 207,7% соответственно. Активность НАДФН- цитохром-С-редуктазы и амидопирин-N-деметилазы в слизистой желудка увеличивалось на 244,5% и 333,3% соответственно. Эффективность комбинированного применения омепразола с мизопростолом приравнивалась к эффективности комбинации омепразола с каптоприлом. При комбинированной терапии омепразола с ИАПФ и с мизопростолом изменения содержания и активности ферментов МОФС в ткани почек было несколько другим, чем в слизистой желудка, т.е. при комбинации омепразола с ИАПФ полученные результаты практически не отличались от результатов при монотерапии эналаприлом, лизиноприлом и каптоприлом. При комбинации омепразола с мизопростолом полученные результаты не отличались от результатов монотерапии мизопростолом.

Таким образом, при лечении гастропатий в результате комбинированного применения омепразола с И-АПФ и мизопростолом индуктивный эффект препаратов на МОФС в слизистой желудка потенцируется. В этом плане высокой эффективностью обладают комбинации омепразола с каптоприлом и омепразола с мизопростолом. При комбинированном применении с омепразолом индуктивный эффект эналаприла, каптоприла и мизопростола на МОФС в ткани почек практически не меняется.

В шестой главе диссертации **«Состояние окислительного стресса и системы L-аргинин окись азота в слизистой ткани желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом. Эффекты применения некоторых И-АПФ, омепразола, мизопростола и их комбинации»** изучены показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ). Как известно, состояние ПОЛ мембран эндоплазматического ретикулума клеток играет особо важную роль в функционировании ферментов МОФС в клетках и тканях. Установлено, что в результате ускорения ПОЛ повышается проницаемость мембраны и это может быть обусловлено изменением заряда на поверхности раздела мембрана-околомембранной среды, появлением гидрофильных участков в гидрофобном слое мембраны. Образование таких гидрофильных свойств может привести к формированию водных пор, резко нарушить стабильность слоя мембраны, вплоть до полного разрыва мембраны. Результатом ПОЛ оказывается и уменьшение стабильности

липидного бислоя, изменение электрических свойств мембраны и, как следствие, потери мембраной барьерных функций.

При изучении состояния ПОЛ установлено, что при индометациновой гастропатии значительно увеличивается содержание продуктов ПОЛ и более чем в 2 раза снижается активность ферментов антиоксидантной системы, как в слизистой желудка, так и в ткани почек. При изучении эффективности применяемых препаратов установлено, что И-АПФ, омепразол и мизопростол оказывают на слизистую ткань желудка антиоксидантный эффект. Более выраженный антиоксидантный эффект наблюдали в группе с каптоприлом. В этой группе содержание МДА и ХЛ снижалось на 47,7% и на 44,4% соответственно от результатов в группе без лечения. При этом активность каталазы и СОД увеличивалась на 103% и на 66,7%. Изучаемые препараты, кроме омепразола, оказывали антиоксидантный эффект на процессы ПОЛ и в ткани почек. В группе с омепразолом полученные результаты практически не отличались от результатов группы ГЭРА без лечения.

При комбинированном применении омепразола с И-АПФ и мизопростолом наблюдали аддитивное фармакодинамическое взаимодействие на процессы ПОЛ в слизистой ткани желудка. При этом наилучшей комбинацией оказалось применение омепразола с каптоприлом. В этом случае содержание МДА и ХЛ снижалось на 67,1% и на 59,9% соответственно, активность каталазы и СОД увеличивалось на 126% и 90,7% соответственно от показателей группы без лечения. В группе, получавшей омепразол с мизопростолом содержание МДА и ХЛ снижалось на 60,9% и на 60,8%, а активность каталазы и СОД увеличивалась на 136,6% и на 87% соответственно.

При изучении влияния комбинированного применения омепразола с И-АПФ и мизопростолом на процессы ПОЛ в ткани почек нами установлено отсутствие аддитивного взаимодействия этих комбинаций. Полученные результаты практически не отличались от показателей групп монотерапии эналаприлом, лизиноприлом, каптоприлом и мизопростолом.

При изучении влияния И-АПФ, омепразола, мизопростола и их комбинаций на процессы NO-образования установлено, что при индометациновой гастропатии в слизистой ткани желудка значительно снижается содержание L-аргинина и резко увеличивается содержание продуктов NO. Это сопровождается подавлением активности НАДФН-диафоразы более чем в 2,5 раза и нитрит-редуктазы почти в 2,5 раза от контрольных значений. Наблюдали положительное влияние используемых препаратов на систему NO-образования. Достоверно увеличивалось содержание L-аргинина и снижалось содержание продуктов NO. При этом увеличивалась активность ферментов. По корригирующему эффекту наиболее результативным оказалось применение каптоприла и мизопростола.

При комбинированном применении изучаемых лекарственных средств с омепразолом положительный эффект лекарственных средств на систему NO-образования увеличивалось (рис. 1).

При комбинации омепразола с эналаприлом содержание L-аргинина увеличивалось на 122,6%, с лизиноприлом на 140,8%, с каптоприлом на 236,2% и с мизопростолом на 257% от показателя группы без лечения. Продукты NO в этих группах снижались на 59,8%, 62,5%, 69,3% и на 67,2% соответственно.

Почти схожие изменения наблюдали и при изучении состояния NO-образования в ткани почек у животных с индометациновой гастропатией. В отличие от результатов изучения этой системы в желудке при применении омепразола содержание L-аргинина, продуктов NO и активность ферментов NO-образования в ткани почек не менялось. Наилучшие результаты наблюдали в группах леченных каптоприлом и мизопростолом. При комбинированном применении омепразола с И-АПФ и мизопростолом фармакодинамические эффекты эналаприла, лизиноприла, каптоприла и мизопростола на показатели системы NO-образования в ткани почек практически не менялось.

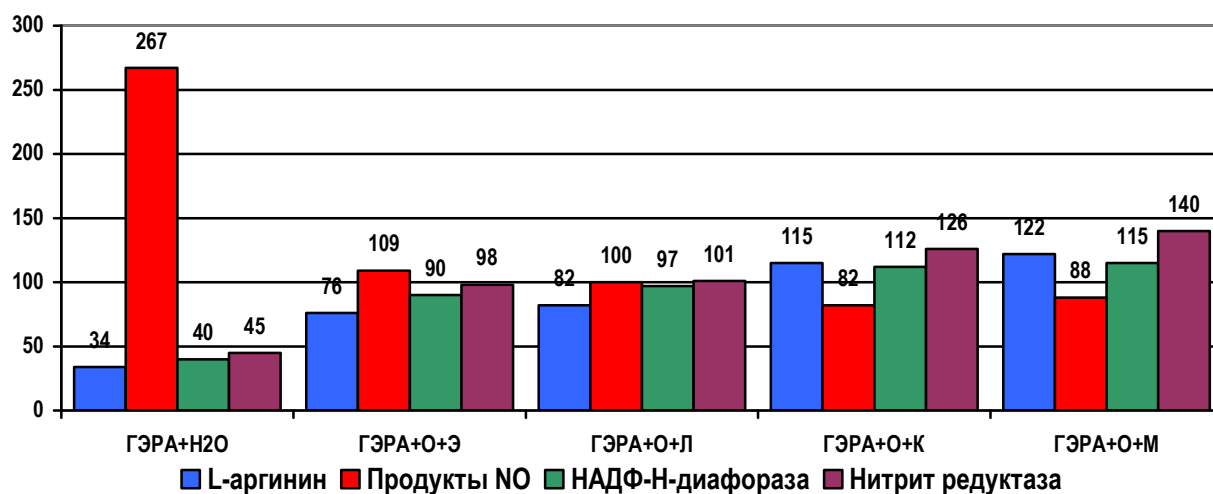
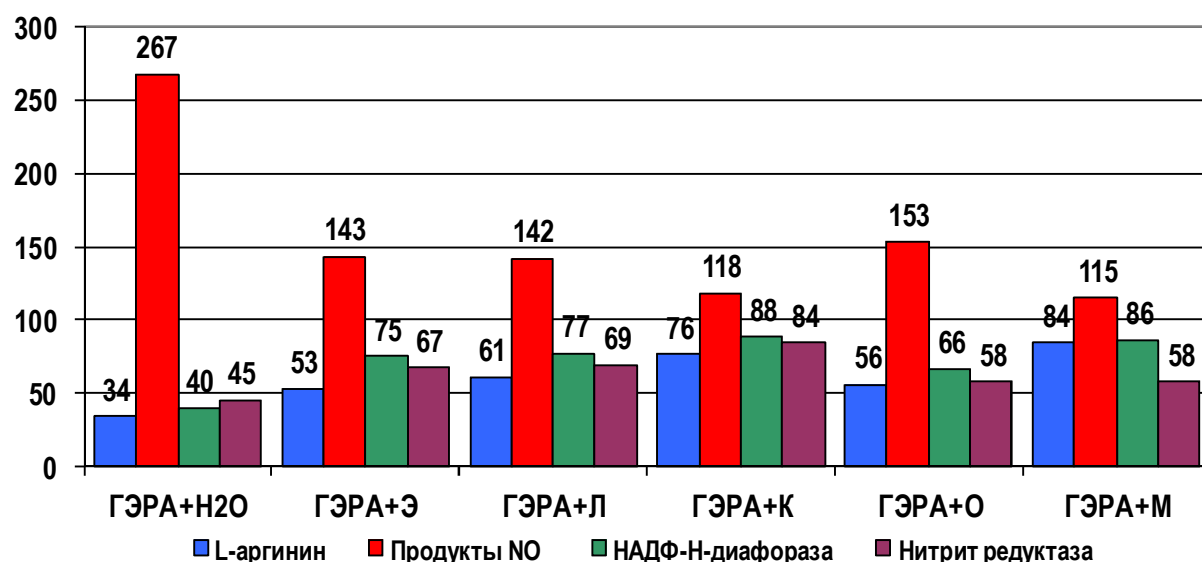


Рис. 1. Эффективность комбинированного применения омепразола с И-АПФ и мизопростолом на показатели системы NO-образования в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии.

Таким образом, усиление процессов окислительного стресса в слизистой ткани желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии обусловлено значительным снижением содержания субстрата NO и активности ферментов NO-образования. И-АПФ и мизопростол корректируют нарушенные показатели в системе L-аргинин-окись азота. Омепразол корректирует процессы NO-образования в слизистой оболочке желудка и не влияет на этот процесс в ткани почек. В плане коррекции выработки NO как в слизистой ткани желудка, так и в ткани почек эффективным является применение каптоприла и мизопростола. При комбинированном применении омепразола с И-АПФ и мизопростолом фармакодинамический эффект препаратов увеличивается в слизистой ткани желудка, а в ткани почек не меняется.

В седьмой главе диссертации **«Особенности изменения процессов коллагенообразования в слизистой ткани желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом»** рассмотрены вопросы рубцевания тканей. Известно, что репарация язвенного дефекта происходит путем рубцевания. Основным элементом рубцовой ткани является коллаген, имеющий в своем составе аминокислоту оксипролин. Результаты исследования оксипролина в биологических жидкостях адекватно отражают процессы коллагенообразования. Поэтому, изучая содержание этой аминокислоты в тканях можно судить о состоянии коллагенообразования и процессов регенерации эрозивно-язвенных повреждений в слизистой ткани ЖКТ. Что касается ткани почек содержание оксипролина указывает на состояние воспалительного процесса, сопровождающегося склерозом почечной ткани.

Учитывая изложенное в диссертационном исследовании, считали целесообразным изучение содержания оксипролина в слизистой ткани желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии, и возможность оценить эффективность применяемых препаратов. Как показали результаты проведенных исследований при индометациновой гастропатии содержание оксипролина в слизистой оболочке желудка снижалось на 79,3%. При применении эналаприла содержание оксипролина в слизистой ткани желудка увеличивалось на 191,16% от показателя группы без лечения. В группе с лизиноприлом содержание оксипролина увеличивалось на 172,9%. Более значительное увеличение содержания оксипролина, т.е. на 283,3% и 308,3% соответственно, наблюдали в группе с каптоприлом и мизопростолом. Полученные результаты в группе с омепразолом были почти аналогичными результатам группы с эналаприлом.

При комбинированном применении омепразола с И-АПФ и мизопростолом наблюдали потенцирование фармакодинамического эффекта этих препаратов. В группах омепразол и эналаприл, омепразол и лизиноприл наблюдали увеличение содержания оксипролина на 306,2% и 295,8% соответственно от показателя группы без лечения. Эти результаты были достоверно высокими от результатов, полученных при монотерапии с эналаприлом и лизиноприлом. В группах омепразол и каптоприл, омепразол и мизопростол содержание оксипролина в слизистой ткани желудка

увеличивалось на 429,1% и на 493,7% соответственно. Эти результаты также были достоверно высокими от результатов при монотерапии с каптоприлом и мизопростолом.

При изучении содержания оксипролина в ткани почек получены противоположные результаты. При индометациновой гастропатии содержание этой аминокислоты в ткани почек увеличивалось на 174,8% от показателя контрольной группы. Применяемые препараты, кроме омепразола, достоверно снижали оксипролин в ткани почек, при этом наиболее эффективным оказалось применение каптоприла и мизопростола. В группах с эналаприлом и лизиноприлом содержание оксипролина снижалось на 46,6% и 48,9% соответственно от показателя группы без лечения. В группах с каптоприлом и мизопростолом содержание этой аминокислоты снижалось на 56,5% и на 68,1% соответственно. Полученные результаты в группе с омепразолом недостоверно отличались от показателей группы без лечения.

При комбинированном применении омепразола с И-АПФ и мизопростолом фармакодинамический эффект эналаприла, лизиноприла, каптоприла и мизопростола на содержание оксипролина в ткани почек не менялось. Полученные результаты практически не отличались от результатов группы с монотерапией.

Таким образом, изменения взаимоотношения агрессивно-протективных факторов в слизистой ткани желудка и ткани почек при индометациновой гастропатии сопровождается значительным подавлением процесса коллагенообразования в слизистой ткани желудка и стимуляцией в ткани почек. И-АПФ и мизопростол одинаково корригируют нарушенные процессы синтеза коллагена в слизистой оболочке желудка и в ткани почек. Омепразол стимулирует процессы рубцевания только в слизистой оболочке желудка и практически не влияет на ткань почек. В плане стимуляции регенераторных процессов в слизистой ткани желудка эффективным является комбинированное применение омепразола с мизопростолом. При комбинированном применении омепразола с И-АПФ и мизопростолом фармакодинамические эффекты этих препаратов на содержание оксипролина в ткани почек не меняются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации (DSc) на тему «Патогенетические механизмы гастро- и нефропатии при нестероидной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита и пути коррекции выявленных нарушений» сделаны следующие выводы:

1. При совместном применении И-АПФ, омепразола и мизопростола с индометацином повреждающее действие индометацина на слизистую оболочку желудка снижается. В этом плане из И-АПФ наиболее эффективным является каптоприл. При комбинированном применении И-АПФ с омепразолом и мизопростола с омепразолом эффективность препаратов увеличивается. В плане профилактики побочного действия

индометацина на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны наиболее целесообразным является комбинированное применение омепразола с каптоприлом или мизопростолом.

2. И-АПФ и мизопростол оказывают ренопротективный эффект при индометациновой нефропатии. Омепразол не влияет на показатели протеин и ферментурии. Наилучшее ренопротективное действие оказывают каптоприл и мизопростол. При комбинированном применении И-АПФ и мизопростола с омепразолом их ренопротективный эффект не меняется.

3. Одним из причин индометацин-индуцированной гастропатии является подавление индометацином синтеза нерастворимых гликопротеинов в слизистом барьере желудка и уменьшение количества функционирующих слизеобразующих клеток. И-АПФ оказывают цитопротективный эффект при лечении индометациновой гастропатии. Среди них наиболее эффективным является каптоприл, который повышает синтез слизистого барьера и увеличивает количество слизеобразующих клеток. По такому эффекту каптоприл приравнивается к омепразолу и мизопростолу. При комбинированном применении И-АПФ и мизопростола с омепразолом их фармакодинамический эффект увеличивается в виде аддитивного синергизма. Наиболее эффективными являются комбинации омепразола с каптоприлом и омепразола с мизопростолом.

4. Снижение синтеза слизистого барьера желудка является следствием ингибирующего действия индометацина на монооксигеназную систему. И-АПФ и мизопростол оказывают индуктивное действие на МОФС слизистой ткани желудка. По индуктивному эффекту каптоприл превосходит лизиноприл и эналаприл. Индуктивный эффект мизопростола приравнивается к каптоприлу. При комбинированном применении омепразола с И-АПФ и мизопростолом индуктивный эффект препаратов на монооксигеназную ферментную систему в слизистой ткани желудка потенцируется. В этом плане наиболее эффективным является комбинация омепразола с каптоприлом и мизопростолом.

5. При развитии гастропатии индометацин наряду с желудком подавляет МОФС и в ткани почек. Нефропротективный эффект И-АПФ и мизопростола проявляется индуктивным действием этих препаратов на ферменты МОФС. Нефропротективный эффект препаратов выражен в большей степени, чем их действие на МОФС в желудке. По индуктивному эффекту каптоприл и мизопростол превосходят эналаприл и лизиноприл. Омепразол не влияет на МОФС в ткани почек. При комбинированном применении омепразола с И-АПФ и мизопростолом индуктивный эффект препаратов не меняется.

6. Дисфункционирование монооксигеназной ферментной системы в слизистой оболочке желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии является следствием усиления процессов окислительного стресса. И-АПФ и мизопростол оказывают антиоксидантный эффект на слизистую ткань желудка и на ткань почек. Омепразол оказывая антиоксидантный эффект на слизистую ткань желудка, практически не влияет на процессы окислительного стресса в ткани почек. По антиоксидантному действию наиболее эффективными являются каптоприл и

мизопростол. При комбинированном применении омепразола с И-АПФ и мизопростолом фармакодинамическое взаимодействие проявляется в виде аддитивного синергизма только в слизистой ткани желудка, а в ткани почек антиоксидантный эффект И-АПФ и мизопростола не меняется.

7. Усиление процессов окислительного стресса в слизистой ткани желудка и в ткани почек при индометациновой гастропатии обусловлено значительным снижением содержания субстрата и активности ферментов NO-образования. И-АПФ и мизопростол корректируют нарушенные показатели в системе L-аргинин-окись азота. Омепразол улучшает процессы NO-образования в слизистой ткани желудка и не влияет на ткань почек. В плане коррекции выработки NO в слизистой ткани желудка и в ткани почек эффективным является применение каптоприла и мизопростола. При комбинированном применении омепразола с И-АПФ и мизопростолом фармакодинамический эффект препаратов увеличивается в слизистой ткани желудка, а в ткани почек не меняется.

8. Изменение взаимоотношения агрессивно-протективных факторов в слизистой ткани желудка и ткани почек при индометациновой гастропатии сопровождается значительным подавлением процесса коллагенообразования в слизистой ткани желудка и стимуляцией в ткани почек. И-АПФ и мизопростол корректируют нарушенные процессы синтеза коллагена как в слизистой ткани желудка, так и в ткани почек. Омепразол стимулирует процессы рубцевания только в слизистой оболочке желудка и практически не влияет на ткань почек. В плане стимуляции регенераторных процессов в слизистой ткани желудка эффективным является комбинированное применение омепразола с каптоприлом и с мизопростолом. При комбинированном применении омепразола с И-АПФ и мизопростолом фармакодинамические эффекты этих препаратов на содержание оксипролина в ткани почек не меняется.

**SINGLE SCIENTIFIC COUNCIL BASED ON THE SCIENTIFIC
COUNCIL No.DSc.27.06.2017.Tib. 30.02 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

USMANOVA SHAKHNOZA ERKINOVNA

**PATHOGENETIC MECHANISMS OF GASTRO- AND NEPHROPATHY
IN NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY THERAPY OF
RHEUMATOID ARTHRITIS AND WAYS OF CORRECTING THE
REVEALED DISORDERS**

14.00.17 - Pharmacology and Clinical Pharmacology

**ABSTRACT
OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc) ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2018

The theme of the doctoral (DSc) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2017.2.DSc/Tib164.

The doctoral dissertation was carried out at Tashkent Medical Academy.

The abstract of the doctoral dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tma.uz and on the website of «ZiyoNet» Information-Educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientific consultant: **Khamraev Abror Asrarovich**
Doctor of Medicine

Official opponents: **Daminova Lola Turgunpulatovna**
Doctor of Medicine, Professor

Fozilov Abdukakhor Vokhidovich
Doctor of Medicine, Professor

Karimov Mirvosit Mirvosikovich
Doctor of Medicine, Professor

Leading organization: **Tashkent Pediatric Medical Institute**

The defence of the doctoral dissertation will be held on «__» _____ 2018, at ____ at the meeting of the Single Scientific Council based on the Scientific Council No.DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farabi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The doctoral (PhD) dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No.____). Address: 2 Farabi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Room 7, Floor 1, Learning Campus 2 Wing B, Tashkent Medical Academy, Tel./Fax (+99871) 150-78-25).

The abstract of the dissertation was distributed on «__» _____ 2018.

(Registry record No. ____ dated «__» _____ 2018.)

A.G. Gadaev

Chairman of the Single Scientific Council based on the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

B.Kh. Shagzatova

Scientific Secretary of the Single Scientific Council based on the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

A.B. Yakubov

Chairman of the Single Scientific Seminar based on the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The urgency and relevance of the theme of the dissertation. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are an effective tool for the pathogenetic treatment of acute or chronic pain, which are used by millions of patients around the world, and occupy an important place in the treatment of rheumatological patients. According to the statistic of the World Health Organization (WHO), almost 30 million people, 40% of them are elderly, use NSAIDs and this figure is constantly growing. Currently, gastropathy is recognized as one of the most common complications of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Another important side effect of NSAIDs is manifested by nephropathy, and causes kidney damage in approximately 25-30% of patients. The issues of effective prophylaxis and treatment of gastrointestinal and renal side effects that occur while taking NSAIDs have not yet been resolved, which is one of the most pressing problems of today.

A number of studies are being conducted in the world to evaluate the pathogenetic mechanisms of gastro- and nephropathy development in the treatment of rheumatoid arthritis with non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of effective methods for the correction of identified disorders. In this regard, studying the features of changes in the monooxygenase enzyme system and evaluating the state of oxidative stress in the mucous tissue of the stomach and in the kidney tissue during gastropathy caused by the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs; evaluating the NO formation processes and collagen formation condition in the mucous membrane of the gastrointestinal tract and in the kidney tissue; evaluating the effectiveness of some angiotensin-converting-enzyme inhibitors (i-ACE inhibitors), misoprostol, omeprazole and their combinations on the pathogenetic mechanisms of gastropathy and nephropathy; improving the treatment methods of indomethacin-gastropathy using i-ACE, misoprostol, omeprazole and their combinations are one of the most important issues of modern medicine.

Significant results have been obtained in studies devoted to the early diagnosis, prevention and reduction of the number of complications of therapeutic diseases among different segments of the population of our country. However, there are a number of unresolved issues in the health care system. Among them, the most important are the prevention and treatment of rheumatological and gastroenterological diseases. In the Strategy of Actions in Five Priority Areas of Development of the Republic of Uzbekistan in 2017-2021, the such objectives are set as «...increasing the availability and quality of medical and sociomedical services to the population, forming a healthy lifestyle for the population, further developing the pharmaceutical industry and improving the provision of the population and medical institutions with affordable, high-quality medicines, ensuring the reduction of morbidity of the population and increasing the life expectancy of the population ...». In solving these tasks, it is important to study the mechanisms of the side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in treating rheumatological diseases, evaluate the disorder indicators of the relationship

between aggressive and protective factors in the mucous membrane of the gastrointestinal tract and kidney tissue, strengthening the health of patients through prevention and treatment of NSAIDs, gastro- and nephropathy.

The aim of the research is to study the mechanisms of development of gastro- and nephropathy in non-steroidal anti-inflammatory therapy of rheumatoid arthritis and to develop optimal schemes for correcting the revealed disorders.

The tasks of the research are:

- evaluating the effectiveness of omeprazole, enalapril, lisinopril, captopril and misoprostol on the dynamics of erosive-ulcerative damages of the gastric mucosa when they are combined with indomethacin;

- evaluating in a comparative aspect the effectiveness of omeprazole, enalapril, lisinopril, captopril and misoprostol on the dynamics of some indicators of renal damage when used together with indomethacin;

- studying the effectiveness of i-ACE, misoprostol, omeprazole and their combinations on the state of the gastric mucous barrier during indomethacin gastropathy in animals with experimental rheumatoid arthritis;

- evaluating the peculiarities of monooxygenase enzyme system changes in the gastric mucous tissue and kidney tissue during indomethacin gastropathy in animals with experimental rheumatoid arthritis, as well as evaluating the effectiveness of using some i-ACE, misoprostol, omeprazole, and their combinations;

- studying the state of oxidative stress in the gastric mucous tissue and kidney tissue during indomethacin gastropathy, and the effectiveness of the use of i-ACE, misoprostol, omeprazole and their combinations on indicators of oxidative stress;

- evaluating the state of the system of NO formation in the gastric mucous tissue and kidney tissue during indomethacin gastropathy in animals with experimental rheumatoid arthritis, and the mechanism of influence of i-ACE, misoprostol, omeprazole and their combinations on the processes of NO formation;

- evaluating the state of collagen formation in the gastric mucous tissue and kidney tissue during indomethacin gastropathy in animals, and the comparative efficacy of using i-ACE, misoprostol, omeprazole, and their combinations.

The object of the research were 18 healthy and 204 adult white male rats with an experimental model of rheumatoid arthritis and indomethacin-induced gastropathy.

Scientific novelty of the research consists of the following:

The protective effect of i-ACE, omeprazole and cytotec from the damaging effect of indomethacin on the gastric mucosa was studied, and the maximum efficacy of prophylactic captopril and misoprostol was established;

It was found that erosive and ulcerative damage to the gastric mucosa by indomethacin is accompanied by a decrease in the synthesis of insoluble glycoproteins in the gastric mucosa barrier and a significant decrease in the number of mucous cells, and it was proven that in the correction of these disorders, the most effective is the combined use of omeprazole with captopril and omeprazole with misoprostol;

It was found that during indomethacin gastropathy, the activity of the monooxygenase system in the stomach and kidneys significantly decreases, which is due to the intensification of oxidative stress processes and disturbances in the NO formation system; it was proven that in the correction of these disorders, i-ACE and misoprostol are effective; it was established that the captopril is superior to lysinopril and enalapril in terms of the inductive effect on the enzymes of the monooxygenase system and the system of NO formation, and the antioxidant effect; it was proven that omeprazole has a correcting effect on these systems only in the gastric mucosa and has virtually no effect on the kidneys;

It was established that the change in the relationship of aggressively protective factors in the gastric mucous tissue and kidney tissue during indomethacin gastropathy is accompanied by a significant suppression of the collagen formation process in the gastric mucous tissue and stimulation in the kidney tissue;

The correcting effect of i-ACE and misoprostol on the disturbed processes of collagen synthesis both in the gastric and kidney tissues was proved;

It was found that omeprazole stimulates the processes of scarring in the tissue of the stomach and practically does not affect the tissue of the kidneys;

High efficiency of combined use of omeprazole with misoprostol and captopril was proven in terms of stimulating regenerative processes in the gastric mucous tissue; with the combined use, the pharmacodynamic effects of these drugs on the oxy-proline content in the kidney tissue do not change.

Implementation of the research results. Based on the results of the conducted studies on the pathogenetic mechanisms of gastro- and nephropathy in non-steroidal anti-inflammatory therapy of rheumatoid arthritis and evaluation of ways of correcting the identified disorders:

The methodological guide «Methods of modeling rheumatoid arthritis in order to prevent indomethacin gastropathy in experimental animals» was approved (Certificate No.8H-M/180 of the Ministry of Health of 14 June 2012). This methodological guide provided the opportunity for the prevention and treatment of damages in the gastric mucosa in the form of gastropathies based on the correction of disorders in the relationship between the aggressively protective factors of the protective barrier of the stomach under the influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs;

The research results were introduced into the educational process of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, as well as the activity of the laboratory for the synthesis of coordination compounds and pharmacotoxicological researches of Tashkent Pharmaceutical Institute, and into the practical activities of the Central Scientific Research Laboratory of Andijan State Medical Institute (Certificate No.8n-d/87 of the Ministry of Health of 4 May 2018). As a result, based on the recommendations of optimal and safe schemes for the correction of impaired mechanisms of gastro- and nephropathy with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis, the possibility of faster recovery of health and social adaptation, and improvement of the patients' quality of life was created.

Publication of the research results. On the theme of the dissertation a total of 28 scientific works, including 16 articles were published. Of these, 12 articles were published in the journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of dissertations, including 6 in republican and 6 in foreign scientific journals.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation was presented on 172 pages consisting of an introduction, seven chapters, a conclusion and a list of used literature.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Усманова Ш. Э., Якубов А. В., Касымов И. Ю., Закирходжаев Ш. Я., Абдусаматова Д. З. Некоторые проблемы лечения гастропатий, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных средств // Патология. - 2005. - №2. - С. 97-99. (14.00.00; 13).

2. Усманова Ш. Э., Якубов А. В. Особенности изменения содержания оксипролина в слизистой желудка и ткани почек при индометацин-индуцированной гастро- и нефропатии и возможные пути его регуляции // Медицина. - Беларусь, 2014. - №2 (85). - С.73-77 (14.00.00; 76)

3. Усманова Ш. Э., Якубов А.В., Хамраев А.А. Синтез оксида азота в слизистой желудка и ткани почек при индометацин-индуцированной гастро- и нефропатии и пути ее коррекции // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - Москва, 2014. - №6. - С.73-77 (14.00.00; 165)

4. Усманова Ш. Э. Сравнительная оценка эффективности влияния омепразола и некоторых ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на состояние монооксигеназной ферментной системы в слизистой желудка при индометацин-индуцированной гастропатии // Инфекция, иммунитет, фармакология. – Ташкент, 2014. - №4. - С.137-142 (14.00.00; 15).

5. Усманова Ш. Э. State of monooxygenase enzyme system in renal tissue in indomethacin-induced gastropathy and features of changing this system in cytoprotective therapy // Ўзбекистон биология журнали. - Тошкент, 2014. - №4. - С. 42-45 (14.00.00; 5).

6. Усманова Ш. Э. Гастропатии, вызванные приемом нестероидных противовоспалительных средств: вопросы патогенеза, профилактики и лечения // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2017. - №4. – С. 191-194 (14.00.00; 19)

7. Usmanova Sh. E. Effect of some angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors, omeprazole, cytotek and their combinations on processes of oxidative stress in gastric mucosa in indomethacin-induced gastropathy // European Science Review. – Vienna, 2017. - №11-12. - С.84-86 (14.00.00; 19)

8. Usmanova Sh. E., Hamraev A.A. Yakubov A.V. State of gastric mucous barrier in indomethacin-induced gastropathy. Effects of using inhibitors of angiotensin-converting enzyme, omeprazole and misoprostol // European Science Review. - Vienna, 2017. - №11-12. - С.80-83 (14.00.00; 19)

9. Усманова Ш.Э. Эффективность применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при индометацин-индуцированной гастропатии // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2017. - №4. – С. 172-174 (14.00.00; 19)

10. Usmanova S. E., Yakubov A. V., Hamraev A. A. State of collagen synthesis in gastric mucosa and renal tissue in indomethacin gastropathy in

animals with experimental rheumatoid arthritis // European Science Review. - Vienna, 2018. - №3-4. - С.200-202 (14.00.00; 19)

11. Усманова Ш. Э., Якубов А. В. Влияние некоторых И-АПФ, омепразола, сайтотека и их комбинаций на процессы окислительного стресса в слизистой желудка при индометацин-индуцированной гастропатии // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2018. - №2 (100). – С.124-126. (14.00.00; 19)

12. Usmanova S. E., Yakubov A. V., Hamraev A. A. Influence of some I-ACE on cytoprotection mechanisms in indomethacin-induced gastropathy arthritis // European Science Review. - Vienna, 2018. - №3-4. - С.200-203 (14.00.00; 19)

II бўлим (II часть; part II)

13. Усманова Ш. Э., Якубов А. В. Профилактическое применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при язвенно-эрозивном поражении желудка, вызываемом индометацином // Ликарьська справка. – Украина, 2004. – №2. - С. 47-49.

14. Усманова Ш.Э., Хамраев А.А. Способ моделирования ревматоидного артрита с целью разработки профилактики индометациновой гастропатии у крыс в эксперименте. Методические рекомендации. - Ташкент, 2011. - 21 с.

15. Хамраев А.А., Усманова Ш.Э. Эффективность применения И-АПФ на показатели нефропатии при НПВС-гастропатии при ревматоидном артрите. Методические рекомендации. - Ташкент, 2014. - 26 с.

16. Усманова Ш. Э., Хамраев А. А., Якубов А. В. Эффективность некоторых ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на состояние слизистого барьера желудка при индометацин-индуцированной гастропатии // European Journal of Natural History. – Россия, 2014. - №1. - Р. 4-6.

17. Усманова Ш. Э., Якубов А. В., Хамраев А. А. Некоторые пути коррекции механизмов цитопротекции при индометацин-индуцированной гастропатии // Вестник проблемы биологии и медицины. – Украина, 2014. - Вып.2. - Том3. - С. 200-205.

18. Усманова Ш. Э., Якубов А. В., Хамраев А. А. Оценка эффективности некоторых ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, омепразола и их комбинаций на частоту эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка при их совместном применении с индометацином // European Journal of Medicine. – Россия, 2014. – Vol.4, №2. - Р. 101-108.

19. Усманова Ш. Э., Якубов А. В. Сравнительная оценка эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на некоторые механизмы цитопротекции в слизистой желудка при индометацин-индуцированной гастропатии (тезис) // III Международный форум кардиологов и терапевтов. – Москва, 2014. – С. 119-120.

20. Усманова Ш. Э., Якубов А. В. Взаимоотношение некоторых агрессивно-протективных факторов в слизистой желудка при индометацин-индуцированной гастропатии и пути ее коррекции (тезис) // III Международный форум кардиологов и терапевтов. – Москва, 2014. – С. 120.

21. Усманова Ш. Э., Якубов А. В. Состояние окислительного стресса в слизистой желудка и пути его коррекции при индометацин-индуцированной гастропатии: Сб. статей по материалам XXVIII Международной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы» Тез. докл. - Новосибирск, 2014. - С. 88-97.

22. Усманова Ш. Э., Якубов А. В. Возможные пути регуляции ферментной системы монооксигеназ и системы L-аргинин-окись азота в слизистой желудка при индометацин-индуцированной гастропатии // Материалы Международной научно-практической конференции «Общественные и гуманитарные науки в современном мире». - Махачкала, 2014. - С. 214-228.

23. Усманова Ш.Э. Айрим ААФ-И, мизопростол, омепразолнинг индометацин гастропатиясида меъда шиллиқ тўсиғига таъсири (тезис) // Сборник материалов республиканской научно-практической конференции. – Бухара, 2015. – С. 131.

24. Усманова Ш.Э. Омепразол, ААФ-И, мизопростолнинг буйраклар шикастланиши кўрсаткичларига қиёсий самарадорлиги (тезис) // Сборник материалов республиканской научно-практической конференции. – Бухара, 2015. – С. 131.

25. Усманова Ш. Э., Хамраев А.А., Якубов А. В. Программа для диагностики и прогнозирования эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка при применении нестероидных противовоспалительных средств в эксперименте. // Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан, 2018, г.Ташкент. - № DGU 05286.

26. Усманова Ш.Э. Эффективность И-АПФ, омепразола, мизопростола и их комбинаций на процессы NO-образования в слизистой желудка при индометацин-индуцированной гастропатии // Материалы III Международной научно-практической конференции «Инновационное развитие науки и образования», 20 августа 2018, г. Пенза. - С. 178-183.

27. Усманова Ш.Э., Якубов А.В. // Материалы международной научно-практической конференции «Наука - эффективный инструмент познания мира», 28 августа 2018, г. Новосибирск. - С. 82-86.

28. Усманова Ш.Э., Хамраев А.А. Особенности изменения монооксигеназной ферментной системы в ткани почек при индометациновой гастропатии. // Материалы международной научно-практической конференции «Закономерности и тенденции инновационного развития общества», 04 сентября 2018, г. Пермь. - С. 122-126.

Автореферат «Тил ва адабиёт таълими» журнали таҳририятида
таҳрирдан ўтказилди (11.10.2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 12.10.2018 йил
Бичими 60x45 ¹/₈, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 3,75. Адади: 100. Буюртма: № 300.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.