

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

На правах рукописи
УДК: 616.33 – 002.44 – 085.2 – 085.37

Паттахова Малика Хусановна

**ВЗАИМООТНОШЕНИЕ АГРЕССИВНО - ПРОТЕКТИВНЫХ
ФАКТОРОВ ПРИ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ
БОЛЕЗНИ И ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ
14.00.42-Клиническая фармакология**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Ташкент – 2009

Работа выполнена в Ташкентской Медицинской Академии

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Якубов Абдужалол Вахабович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Каримов Мирвосит Мирвосикович

доктор медицинских наук, профессор
Хамрабаева Феруза Ибрагимовна

**Ведущая организация: Российский Государственный Медицинский
Университет**

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2009 г. в ____ часов
на заседании специализированного совета Д 087.01.01 при Ташкентской
Медицинской Академии по адресу: 100048, г.Ташкент, ул. Пахлавон Махмуда,
103.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентской
Медицинской Академии.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2009 г.

Ученый секретарь
специализированного совета
доктор медицинских наук,
профессор

КАРИМОВ Маъриф Шакирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. За последние 10 лет принципы и подходы к лечению язвенной болезни кардинально изменились. Основой для этих перемен стало открытие *Helicobacter pylori* и его патогенной роли в развитии хронического гастрита, язвенной болезни. Однако, в настоящее время никто не может оспаривать факт, что только часть больных, инфицированных *H. pylori*, заболевает язвенной болезнью, что подтверждает постулат о многофакторности патогенеза язвенной болезни. Поэтому успех в лечении может быть достигнут лишь при одновременном воздействии на все основные факторы патогенеза (Васильев Ю.В. и соавт., 2001; Маев И.В., 2006; Циммерман Я.С., 2006; Фисенко В., 2006).

В рамках подобной трактовки язвообразования намечаются три пути его лекарственной коррекции: 1) антисекреторная терапия; 2) активация защитных свойств гастродуоденальной слизистой; 3) антихеликобактерная терапия.

По первому направлению лекарственной регуляции были достигнуты огромные успехи. В настоящее время широко применяются блокаторы H_2 – гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы (ИПП) в эффективном подавлении фактора кислотно-пептической агрессии (Старостин Б.Д., 2003; Пасечников В.Д., 2004; Самсонов А.А., 2007).

Консервативная стимуляция защитных механизмов слизистой гастродуоденальной зоны при язвенной болезни до сих пор остается актуальной и нерешенной (Хамраев А.А., 2005; Павленко О.А. и соавт., 2006; Шахов С.В. и соавт., 2006).

Антихеликобактерная терапия в лечении язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *H. pylori*, в качестве базисной, - в развитых странах мира является общепризнанным стандартом (Лапина Л.Т., 2001; Шептулин А.А., 2004; Рудакова А.В., 2005; Бабак О.А., 2005).

Степень изученности проблемы. По рекомендациям Маастрихтского и Российского соглашений на первое место выделены трехкомпонентные схемы лечения язвенной болезни. В настоящее время используется более двадцати схем тройной терапии на основе ИПП и блокаторов H_2 – гистаминовых рецепторов, среди которых вариантом первой линии является тройная терапия на основе ИПП (Логинов А.Ф., 2006; Шептулин А.А. и соавт., 2006; Malfertheiner P. et al., 2005).

Однако, анализ литературных сведений показывает, что эффективность этих схем лечения изучена только в плане подавления секреции и эрадикации *H. pylori* при лечении больных язвенной болезнью (Пиманов С.И. и соавт., 2003; Захарова Н.В., 2006; Абдуллаев У.Р., 2008). Практически не освещены вопросы влияния компонентов тройной терапии на состояние факторов цитопротекции.

В последнее время в литературе появились данные о том, что компоненты тройной терапии могут отрицательно влиять на защитные механизмы в гастродуоденальной зоне. Как утверждает И.М.Белова и соавторы (2004),

эрадикационная антимикробная терапия задерживает репарацию язвенных дефектов слизистой. По данным А.В.Канонова и соавт.(2005), при эрадикационной терапии хронического гастрита повышается индекс апоптоза.

Учитывая изложенное, изучение влияния компонентов антихеликобактерной терапии на состояние защитных механизмов гастродуоденальной зоны и разработка оптимальных схем тройной терапии является актуальной задачей. По заключениям Европейской и Российской Ассоциаций гастроэнтерологов рекомендации по антихеликобактерной терапии должны изменяться в процессе получения новых данных об эффективности схем лечения, как в России, так и за рубежом (Циммерман Я.С., 2004; Пиманов С.И. и соавт., 2007).

Связь диссертационной работы с планами ынаучно-исследовательских работ. Диссертационная работа выполнена согласно плану научно-исследовательских работ Ташкентской Медицинской Академии.

Цель исследований: Изучить влияние компонентов и некоторых схем антихеликобактерной терапии язвенной болезни на состояние агрессивно-протективных факторов в гастродуоденальной зоне и определить эффективные схемы тройной терапии.

Задачи исследования:

1. Оценить в сравнительном аспекте эффективность некоторых схем тройной терапии на динамику клинико-лабораторных показателей у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

2. Изучить влияние некоторых макролидов, нитроимидазолов, ингибиторов протонной помпы, амоксициллина и рифампицина на содержание функционирующих слизе вырабаты вающих клеток в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве.

3. Изучить влияние компонентов и некоторых схем противоязвенной терапии на содержание и активность ферментов монооксигеназной системы (МОС) в ткани слизистой желудка при экспериментальной язве.

4. Оценить эффективность влияния компонентов противоязвенной терапии на состояние перекисидации липидов в слизистой ткани желудка в эксперименте.

5. В сравнительном аспекте изучить влияние компонентов и некоторых схем противоязвенной терапии на показатели NO-образования в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве.

6. Изучить эффективность влияния компонентов и некоторых схем противоязвенной терапии на регенераторные процессы в слизистой ткани желудка.

Объект и предмет исследования. В клинической части были исследованы 66 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Экспериментальные исследования проводили на 208 белых крысах.

Методы исследования. Были изучены клинико – лабораторные показатели у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. В

экспериментальной части проведены биохимические исследования в ткани слизистой желудка.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При лечении язвенной болезни тройная терапия омепразолом, кларитромицином и метронидазолом оказывает отрицательное влияние на слизистый барьер желудка, что обусловлено подавлением выработки слизи компонентами этой схемы. Тинидазол, амоксициллин и азитромицин не влияют на содержание слизевырабатывающих клеток. Рифампицин и пантопразол стимулируют выработку слизистого барьера, и по такому эффекту рифампицин превосходит пантопразол. В плане коррекции защитного слизистого барьера при лечении язвенной болезни эффективной является тройная терапия пантопразолом, рифампицином и азитромицином.

2. Компоненты тройной терапии - омепразол, кларитромицин и метронидазол ингибируют содержание и активность ферментов МОС, системы NO-образования, антиоксидантную систему перекисного окисления липидов, что является основными причинами отрицательного влияния этой системы на состояние защитных факторов. Тинидазол, амоксициллин и азитромицин не влияют на функционирование этих систем. Рифампицин и пантопразол индуцируют систему монооксигеназ, корректируют изменения в системе NO-образования, оказывают антиоксидантный эффект. Стимулирующий эффект тройной терапии пантопразолом, рифампицином и азитромицином на механизмы цитопротекции обусловлен индуктивным действием компонентов этой схемы на патогенетические механизмы синтеза защитного слизистого барьера.

3. Тройная терапия омепразолом, кларитромицином и метронидазолом замедляет регенераторные процессы, что является следствием негативного влияния компонентов этой схемы на состояние агрессивно-протективных факторов. Рифампицин и пантопразол стимулируют синтез коллагена, а тинидазол, амоксициллин и азитромицин не влияют на регенераторные процессы в слизистой ткани. При комбинированном применении пантопразола, рифампицина и азитромицина регенеративные процессы в слизистой усиливаются.

Научная новизна. В работе впервые изучено влияние некоторых макролидов, производных нитроимидазола, ингибиторов протонной помпы, амоксицилина и рифампицина на состояние защитных факторов в слизистой желудка. Как в клинике, так и в эксперименте изучена эффективность некоторых схем тройной терапии при лечении язвенной болезни. Впервые установлено, что изучаемые препараты и их комбинированное применение в схемах тройной терапии действуют разнонаправлено на взаимоотношение агрессивно-протективных факторов при лечении язвенной болезни. Установлено, что омепразол, кларитромицин, метронидазол и их комбинированное применение оказывает отрицательное влияние на защитные механизмы в слизистой ткани, которое проявляется нарушением в системе NO-

образования, усилением процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижением функционирования ферментов МОС, подавлением функционирования слизеобразующих клеток и нарушением регенеративных процессов. В этом плане инертными являются амоксициллин, тинидазол и азитромицин.

Установлено, что пантопразол и рифампицин обладают корригирующим эффектом на нарушенные показатели защитных и агрессивных факторов. Впервые доказана эффективность схем с пантопразолом при включении двух антибиотиков из таких препаратов как рифампицин, азитромицин, тинидазол и амоксициллин.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Результаты проведенных исследований дополняют теоретические и практические знания об особенностях влияния препаратов противоязвенной терапии и при их комбинированном применении на состояние агрессивно-протективных факторов в ткани слизистой гастродуоденальной зоны при лечении язвенной болезни. На основании проведенных исследований доказана низкая эффективность и нецелесообразность применения тройной терапии омепразолом, кларитромицином и метронидазолом.

В результате проведенных исследований установлена высокая эффективность пантопразола, рифампицина и в меньшей степени азитромицина и инертность амоксициллина, тинидазола, что позволяет рекомендовать применение для лечения язвенной болезни схем тройной терапии на основе пантопразола с включением двух антибиотиков из таких препаратов как рифампицин, азитромицин, тинидазол и амоксициллин.

Реализация результатов. Результаты работы внедрены в гастроэнтерологическом отделении 1-клиники Ташкентской Медицинской Академии. Результаты работы используются в учебном процессе на кафедре фармакологии и на кафедре факультетской, госпитальной терапии, восточной медицины и внутренних болезней.

Апробации работы. Основные положения диссертации доложены на 10 - Юбилейном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро – 2008» (Санкт-Петербург, 2008), XV – Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2008), V научной международной конференции «Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Тайланд (Паттайя), 2008), научно-практической конференции «Дни молодых ученых» Ташкентской Медицинской Академии (Ташкент, 2008).

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликовано всего 11 научных работ, из них 4 журнальных статьи, 6 тезисов, 1 информационное письмо.

Структура и объем работы. Диссертация, изложенная на 137 страницах компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 6 глав, посвященных результатам собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических

рекомендаций. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 5 рисунками. Библиографический указатель содержит 280 работ отечественных, стран СНГ и зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования. В клинической части работы исследование проводили у 66 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, поступивших в гастроэнтерологическое отделение 1-клиники Ташкентской Медицинской Академии в фазе обострения. Возраст больных составлял от 17 до 62 лет. Диагноз верифицировали на основании жалоб, анамнеза, объективных данных и эзофагогастродуоденофиброскопии (ЭГДФС). Основными жалобами больных были боли в эпигастральной области, возникающие преимущественно на голодный желудок, изжога после еды, отрыжка, периодическое подташнивание, запоры, общая слабость и похудание.

Язвенный анамнез составлял от 6 месяцев до 15 лет. У 56 больных (84,8%) рецидивы заболевания наблюдались 1-2 раза в год с определенной сезонностью.

В общеклинической части обследования больных проводили общий анализ крови, мочи, анализ кала на скрытое кровотечение, электрокардиографию.

Все обследуемые больные были ассоциированы хеликобактерной инфекцией. Исследование проводили в двух группах: первая группа – 31 больной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, которые получали часто используемую схему тройной терапии с омепразолом, кларитромицином и метронидазолом. Дозировку препаратов проводили по стандарту. Омепразол назначали в дозе 20 мг два раза в сутки в течение 7 дней (в последующем, в течение 21 дня препарат принимали в дозе 20 мг в сутки), кларитромицин в дозе 500 мг два раза в сутки в течение 7 дней и метронидазол по 500 мг два раза в сутки в течение 7 дней. Вторая группа (35 больных) получала тройную терапию, состоящую из пантопразола по 40 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней (в последующем, в течение 21 дня препарат принимали в дозе 40 мг в сутки), амоксицилина в дозе 1000 мг два раза в день в течение 7 дней и азитромицина в дозе 500 мг/сут в течение 3 дней. Эффективность применяемых схем тройной терапии в обеих группах изучали путем оценки динамики клинических симптомов, определения содержания нерастворимого слизистого геля в базальной порции желудочного сока, изучением в динамике частоты эрадикации *H. pylori* уреазным тестом и повторной ЭГДФС.

Содержание нерастворимого слизистого геля (НСГ) определяли по методу А.А.Фишер и соавт. (1989). Для определения наличия *H. pylori* воспользовались методикой уреазного теста, которая является широкоиспользуемым методом (Баженов Л.Г. и соавт., 1994; Блейзер М.Д., 2000).

Экспериментальные исследования проводили на 208 белых крысах самцах смешанной популяции с массой тела к началу эксперимента 140-200 г. Исследования проводили в двух сериях. В каждой серии биохимические

исследования проведены в 13 группах животных. В каждой группе было по 8 животных.

Для моделирования экспериментальной язвы мы воспользовались методикой, предложенной В.А.Вертелкиным и соавт. в модификации Н.А.Лосева и соавт. (1992). После моделирования животные были разделены на следующие группы:

1 группа – интактная (ложнооперированные животные); 2 группа – животные с экспериментальной язвой (ЭЯ); 3 группа – животные с ЭЯ, получавшие H_2O , 4 – ЭЯ + метронидазол, 5 – ЭЯ + тинидазол, 6 – ЭЯ + амоксициллин, 7 – ЭЯ + кларитромицин, 8 – ЭЯ + азитромицин, 9 – ЭЯ + рифампицин, 10 – ЭЯ + омепразол, 11 – ЭЯ + пантопразол, 12 – ЭЯ + омепразол, кларитромицин, метронидазол, 13 – ЭЯ + пантопразол, рифампицин, азитромицин. Все препараты, кроме азитромицина, вводили per os в виде водной суспензии в течение 7 дней. Азитромицин вводили в течение 3 дней. Забой животных производили на 8 сутки.

При выборе доз использованных препаратов, ориентировались на данные экспериментальных исследований, проведенных на крысах. Препараты вводили в следующих дозах: метронидазол в дозе 50 мг/кг, тинидазол в дозе 30 мг/кг, амоксициллин в дозе 40 мг/кг, кларитромицин в дозе 50 мг/кг, азитромицин в дозе 10 мг/кг, рифампицин в дозе 50 мг/кг, омепразол в дозе 50 мг/кг, пантопразол в дозе 30 мг/кг.

В первой серии экспериментальных исследований изучали количество слизеобразующих клеток на кусочке ткани, взятой из антрального отдела желудка. Кусочки фиксировали в 10% формалине. Для подсчета слизеобразующих клеток использовали гистохимический метод выявления гликопротеидов. Содержание слизеобразующих клеток рассчитывали путем подсчета общего количества клеток в стандартном поле зрения.

Во второй серии экспериментальных исследований в микросомально-цитозольной фракции слизистой ткани желудка определяли содержание и активность ферментов МОС, состояние перекисного окисления липидов, систему NO-образования и регенераторных процессов.

Содержание цитохрома P-450 определяли в микросомальной фракции гомогената желудка по методу, описанному Т.Omura, R.Sato (1964). В надосадочной жидкости гомогената ткани желудка определяли активность амидопирин-N-деметилазы по методу П.Попова (1973). Каталитическую активность НАДФН-цитохром-с-редуктазы определяли по методу Williams C. H., Kamin H. (1951).

Для оценки состояния ПОЛ мы определяли содержание малонового диальдегида (МДА) в надосадочной фракции гомогената по методу Л.И.Андреевой и соавт. (1988).

Состояние АОС оценивали путем определения активности ее основных ферментов – каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Активность каталазы в

микросомально-цитозольной фракции гомогената ткани желудка определяли по методу М.А.Королюка и соавт. (1988).

Активность СОД определяли по проценту восстановления нитротетразолиевого синего в щелочной среде (Мхитарян В.Г. и соавт., 1978).

Установлено, что система NO-образования играет ведущую роль в регуляции системы микроциркуляции в ткани слизистой гастродуоденальной зоны (Журавлева И.А. и соавт., 1997). Нарушение этой системы может способствовать в последующем изменению всех метаболических и синтетических процессов в слизистой, что может привести к снижению функции защитного барьера (Чернеховская Н.Е. и соавт., 2005; Поленов С.А., 1998).

Образование NO в слизистой ткани изучали путем определения содержания его продуктов – нитритов и нитратов (Green L.C. et al., 1982) в микросомальной фракции. Активность маркера фермента NO-синтазы – НАДФ · Н диафоразы определяли по методу Норе V.T. и соавт. в модификации А.С.Комарина и соавт. (2001). Активность фермента нитратредуктазы определяли в надосадочной фракции гомогената слизистой ткани желудка по методу Т.П.Вавилова (1991).

Определение содержания фракции оксипролина в ткани желудка является информативным методом в контроле за репарацией язвенного дефекта. Облигатным элементом рубцовой ткани является коллаген, имеющий в своем составе аминокислоту оксипролин. Содержание оксипролина в надосадочной фракции гомогената определяли по методу A.Steven и соавт. (1988).

Полученные результаты обрабатывали с использованием t – критерия Стьюдента стандартным пакетом Microsoft Excel. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение.

Исходя из поставленной цели и задач, в нашей работе было изучено влияние компонентов и некоторых схем антихеликобактерной терапии на состояние цитопротекции в слизистой гастродуоденальной зоны. В клинической части работы в сравнительном аспекте изучали эффективность двух схем тройной терапии на основе ингибитора протонной помпы. Обследованы две группы больных. Первая группа получала лечение, состоящее из омепразола, кларитромицина и метронидазола. Вторая группа получала комбинацию пантопразола с азитромицином и амоксициллином.

Как показали проведенные нами исследования, при применении этих схем динамика клинических симптомов практически не отличалась. В группе больных, леченных омепразолом, кларитромицином и метронидазолом, средние сроки исчезновения изжоги и боли в эпигастральной области составляли $2,70 \pm 0,16$ и $2,06 \pm 0,17$ дня, соответственно, а в группе с пантопразолом $2,62 \pm 0,14$ и $2,0 \pm 0,16$ дня, соответственно. Значительное

различие в их эффективности наблюдали при изучении содержания слизистого геля в желудочном соке.

Как известно, водонерастворимый слизистый гель, выстилающий непрерывным слоем гастродуоденальную слизистую оболочку, благодаря высокой вязкости, адгезивности и способности к самовосстановлению, образует своеобразный слизистый барьер, предотвращающий повреждение слизистой оболочки кислотой, пепсином и многочисленными экзогенными факторами. Основными компонентами слизистого геля являются нерастворимые гликопротеины (НГП). Слизистый гель, выстилающий всю поверхность, постоянно обновляется. Отработанный или отделившийся от поверхности водонерастворимый гель постоянно обнаруживается в виде белых хлопьев в желудочном соке. Количество этих хлопьев зависит от упругости, вязкости и толщины покровного слизистого геля. При снижении реологических свойств геля из-за вымывающего эффекта желудочного сока и механического воздействия пищи количество хлопьев геля в соке увеличивается (Фишер А.А., 1989; Ивашкин В.Т., 1990). Поэтому количественное измерение нерастворимого геля в желудочном соке дает ценную информацию о состоянии и функционировании слизистого барьера.

Нами установлено, что у больных язвенной болезнью в базальной порции желудочного сока содержание НСГ увеличивается более чем в 2 раза. Изучение в динамике изменений состояния защитного барьера в обеих группах больных показало, что у больных с хеликобактерной ассоциацией тройная терапия омепразолом, кларитромицином и метронидазолом практически не эффективна для коррекции защитного барьера слизистой. К тому же она обладает низкой эрадикационной активностью (80,6%). Полное рубцевание язвы отмечали лишь у 77,4% больных. Более эффективной оказалась тройная терапия пантопразолом, азитромицином и амоксициллином. В этой группе наблюдали достоверное снижение НСГ в желудочном соке, более высокую эрадикацию *H. pylori* (91,4%) и высокую частоту рубцевания язвы (94,2%) (Рис.1,2).

Низкая эффективность тройной терапии омепразолом, кларитромицином и метронидазолом, вероятно, обусловлена влиянием компонентов этой схемы на некоторые патогенетические механизмы ульцерогенеза. Антисекреторная и эрадикационная активность этой схемы не вызывает сомнений. Логично предполагать, что компоненты тройной терапии оказывают отрицательное влияние на механизмы цитопротекции. Аналогичного мнения придерживаются и другие авторы (Белова И.М. и соавт., 2004; Канонов А.В. и соавт., 2005). По данным А.А.Хамраева, у больных с хеликобактерной ассоциацией тройная терапия с омепразолом, кларитромицином и метронидазолом неэффективно корригирует недостаток фукозы в защитном слизистом барьере. Эрадикация *H. pylori* способствует некоторому увеличению синтеза основных компонентов слизистого барьера. Однако, в результате эрадикации сохраняется высокая степень нарушений в механизмах цитозащиты слизистой гастродуоденальной

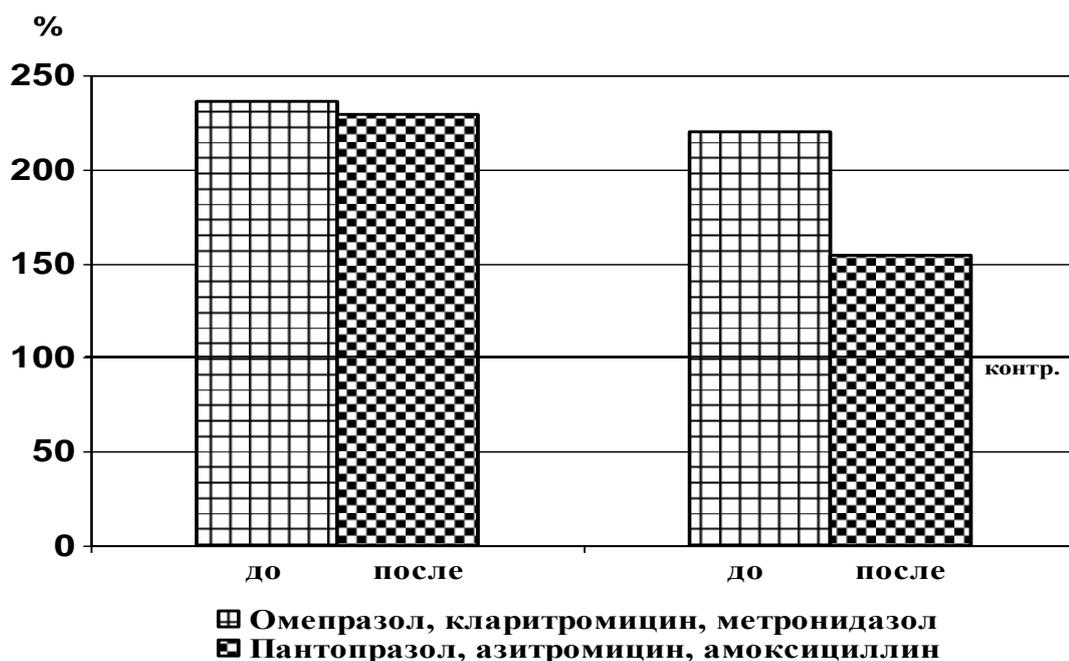


Рис. 1. Влияние некоторых схем тройной терапии на динамику изменений содержания НСГ в базальной порции желудочного сока у больных язвенной болезнью.

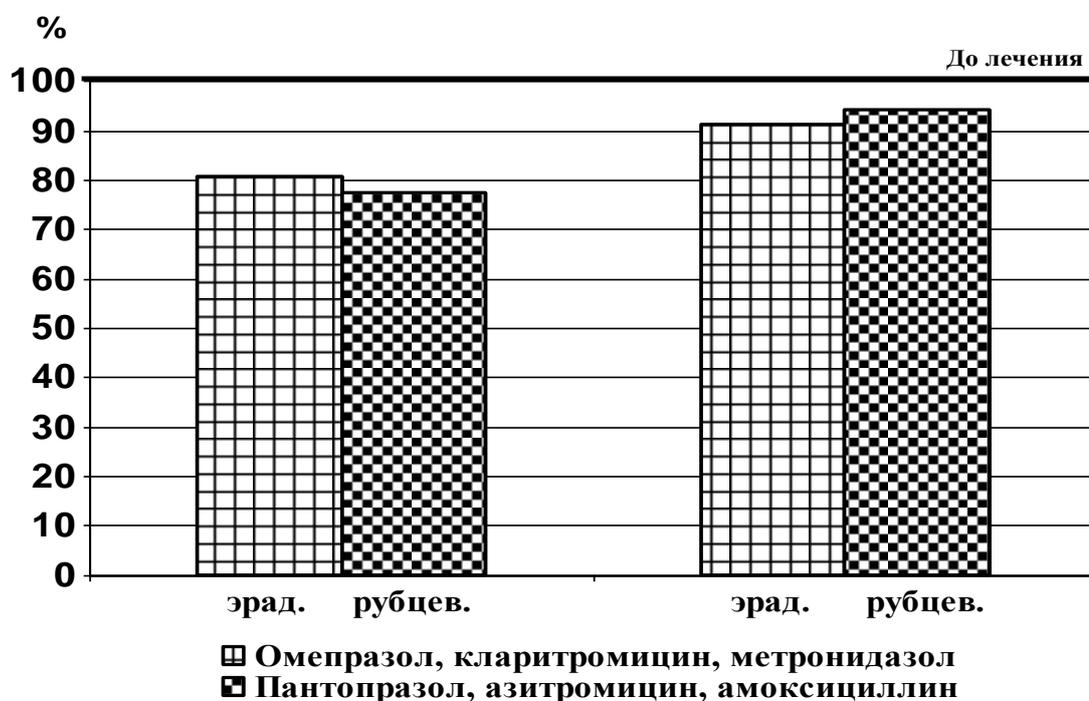


Рис. 2. Влияние некоторых схем тройной терапии на частоту эрадикации *H. pylori* и рубцевания язвы у больных язвенной болезнью.

зоны. Повреждения защитных механизмов при наличии инфекции настолько глубокие и специфичные, что устранение *H. pylori* не приводит к нормализации недостатка фукозы. Недостаточная эрадикационная активность тройной терапии у больных вызывает отрицательную динамику в механизмах защиты, что проявляется снижением частоты рубцевания язвы (Хамраев А.А., 2005).

В наших исследованиях установлена высокая эффективность тройной терапии с пантопразолом, азитромицином и амоксициллином. Эта схема, наряду с антисекреторным и антихеликобактерным действием, оказывает положительное влияние на защитные механизмы. К сожалению, в доступной нам литературе мы не нашли литературные сведения, посвященные изучению схем тройной терапии с пантопразолом на механизмы цитопротекции. Полученные нами результаты эрадикационной активности схем с пантопразолом соответствуют результатам других авторов (Sachs G., 1997, Svoboda P. et al., 1997; Al.Dajani et al., 1999).

Установлено, что защита слизистой оболочки гастродуоденальной зоны обусловлена многочисленными взаимосвязанными механизмами, многие из которых протекают на уровне субклеточных структур. Поэтому, в клинических исследованиях практически невозможно изучить эти механизмы непосредственно в ткани из-за недостаточного количества биоптата. Поэтому, проводили экспериментальные исследования, где определяемые показатели изучали непосредственно в слизистой ткани. Другим преимуществом проведения экспериментальных исследований является то, что предоставляется возможность изучения эффективности каждого препарата, используемого в схемах лечения в отдельности, что не применительно в клинических исследованиях. Кроме того, имеется возможность выбора прототипной модели экспериментальной язвы, создаются одинаковые условия для язвенного повреждения со стандартными местами локализации и размерами язвы.

Известно, что количество функционирующих слизе вырабаты в ающих клеток в антральном отделе желудка является достоверным показателем функционального состояния слизистой барьера. В этих клетках постоянно осуществляется синтез углеводных цепей и их соединение с белковым компонентом. В результате этого образуется неполноценный гликопротеин, из которого в последующем синтезируются конечные продукты – нерастворимые гликопротеины. В синтезе нерастворимых гликопротеинов участвуют определенные механизмы в субклеточных структурах, изучение которых дополняет информацию о состоянии цитопротекции (Железная Л.А., 1998; Лапина Т.Л., 2006; Канонов А.В., 2006).

Изучение влияния компонентов и схем противоязвенной терапии на содержание слизе вырабаты в ающих клеток показало, что из применяемых антибактериальных препаратов метронидазол и кларитромицин отрицательно влияют на протективные факторы. В этих группах наблюдали уменьшение количества слизе вырабаты в ающих клеток на 24,7% и 19,4%, соответственно.

Тинидазол, амоксициллин и азитромицин особого влияния на содержание функционирующих слизе вырабаты в ающих клеток не оказывали. В группе с рифампицином наблюдали стимулирующий эффект препарата. Количество клеток увеличилось на 34,0%. Отмечали разнонаправленные эффекты ингибиторов протонной помпы. Омепразол снижает, а пантопразол увеличивал количество функционирующих клеток. При изучении эффективности схем тройной терапии, в отличие от клинических исследований, в схеме с пантопразолом мы заменили амоксициллин на рифампицин. Это мотивировалось тем, что в отличие от амоксициллина, рифампицин значительно увеличивал количество слизе вырабаты в ающих клеток, что и заинтересовало изучение такой комбинации. Установили отрицательное влияние тройной терапии омепразолом, кларитромицином и метронидазолом на слизистый барьер желудка. В этой группе в результате терапии количество слизе вырабаты в ающих клеток снизилось на 37,6%. Эффективной оказалась тройная терапия пантопразолом, рифампицином и азитромицином. В этой группе содержание слизе вырабаты в ающих клеток увеличилось на 44,1%.

Предполагали, что полученные результаты являются следствием неординарного действия используемых препаратов на механизмы цитопротекции. Поэтому считали целесообразным изучение влияния противоязвенных препаратов на состояние монооксигеназной ферментной системы.

Как показали исследования ряда авторов, МОС, особенно цитохром Р-450 и некоторые его изоформы, играют особо важную роль в синтезе НГП слизистого барьера. Этой системе присуща роль синтеза белковых цепей в эндоплазматическом ретикулуме с дальнейшим присоединением их к углеводным компонентам и последующим переводом в нерастворимую форму в аппарате Гольджи (Радбиль О.С., 1990; Климов П.К., 1991; Алмазов В.А. и соавт., 1993; Pescar В.М. et al., 1980; Liau Y.H. et al., 1983; Wade А.Е. et al., 1985). Поэтому, изучение функционального состояния этой ферментной системы дает возможность оценить влияние компонентов противоязвенной терапии на механизмы выработки слизи и цитопротекции.

Как показали проведенные нами исследования, при экспериментальной язве значительно снижается содержание и активность ферментов МОС. При изучении влияния компонентов противоязвенной терапии на эту систему установлено, что метронидазол оказывает ингибирующий эффект. Тинидазол, азитромицин и амоксициллин практически не влияют на функциональную активность МОС. Кларитромицин подавляет ферменты МОС. В этой группе наблюдали снижение содержания цитохрома Р-450 на 24,4%, а активности амидопирин-N-деметилазы и НАДФН-цитохром-с-редуктазы на 25,0% и 28,2%, соответственно. Рифампицин оказывал мощное индуктивное влияние на ферменты МОС. Содержание цитохрома Р-450 увеличилось на 34,1%, активность амидопирин-N-деметилазы на 69,8% и НАДФН-цитохром-с-

редуктазы на 86,2%. Наблюдали заметный ингибирующий эффект омепразола и индуктивный эффект пантопразола.

При тройной терапии омепразолом, кларитромицином и метронидазолом наблюдали двукратное снижение содержания цитохрома P-450 и снижение активности амидопирин-N-деметилазы, НАДФН-цитохром-с-редуктазы более чем в два раза. При тройной терапии пантопразолом, рифампицином и азитромицином отмечали достоверное увеличение содержания и активности ферментов МОС почти в 2 раза.

Полученные результаты позволяют утверждать, что влияние компонентов и схем противоязвенной терапии на защитные механизмы в слизистой непосредственно связаны с их влиянием на ферменты МОС.

С.Е. Сооке и соавторы (1996) утверждают, что метронидазол обладает ингибирующим эффектом на изоформы цитохрома P-450, что может иметь негативное влияние при антихеликобактерной терапии язвенной болезни.

В наших исследованиях выявлено ингибирующее влияние на ферменты МОС клеток слизистой желудка кларитромицина и омепразола. В литературе существуют многочисленные сведения, указывающие об ингибирующем эффекте этих препаратов на ферменты печени, почек (Передерий В.Г. и соавт., 2002; Венгеровский А.И., 2003). К сожалению, нет сведений, посвященных изучению влияния этих препаратов на ферменты МОС желудка. В исследованиях А.А.Хамраева (2005) установлено значительное подавление функционального состояния МОС в слизистой желудка при применении тройной терапии омепразолом, кларитромицином и метронидазолом. Автор утверждает, что эти изменения обусловлены ингибирующим эффектом омепразола и кларитромицина.

Монотерапия амоксициллином, азитромицином и тинидазолом не влияла на содержание слизевырабатывающих клеток и на состояние МОС, что указывает об инертности этих препаратов на механизмы цитопротекции. Об отсутствии влияния этих препаратов на систему цитохрома P-450 отмечают и другие авторы (Прохорович Е.А., 2006; Chaikin P. et al., 1982).

В последнее время появилось достаточное количество работ, указывающих о высокой эффективности рифампицина против *H. pylori*, в связи с чем применяют препарат в схемах тройной терапии в случаях резистентности к другим антибиотикам (Bell C.D. et al., 1992; Vock H. et al., 2000; Fujimura S. et al., 2002). Кроме того, известно, что рифампицин является индуктором МОС печени (Венгеровский А.И., 2003; Арчаков А.И. и соавт., 2008). В наших исследованиях выявлено индуктивное влияние препарата и на ферменты МОС слизистой желудка. Можно считать, что двунаправленность действия рифампицина – эрадикация *H. pylori* и стимуляция защитных механизмов является примечательным при лечении язвенной болезни. Предполагаем, что индуктивный эффект рифампицина на монооксигеназную ферментную систему ткани слизистой обусловлен известными механизмами, свойственными другим индукторам. Известно, что индукторы тормозят процессы ПОЛ и деградацию

мембранных фосфолипидов, улучшают органный кровоток, что способствует нормализации механизмов индукции (Аскамов Б.М. и соавт., 1988; Биленко М.В., 1989; Хакимов З.З., 1992; Новожеева Т.П. и соавт., 1993). Значительную индукцию ферментов МОС в слизистой желудка при применении тройной терапии омепразолом, рифампицином и кобавитом отмечают и другие авторы (Хамраев А.А., 2005).

В наших исследованиях выявлено значительное превосходство применения пантопразола, чем омепразола. Омепразол оказывал ингибирующее влияние, как на синтез слизистого барьера, так и на МОС, что нецелесообразно с точки зрения стимуляции протективных механизмов. Об ингибирующем эффекте препарата на ферменты МОС указывают и другие авторы (Лопина О.Д., 2002; Ткач С.М., 2002; Исаков В.А., 2003; J.Tuukanen et al., 1986; Katashima M. et al., 1998).

Известно, что пантопразол не взаимодействует с системой цитохрома Р-450 и даже индуцирует некоторые его изоформы (Передерий В.Г. и соавт., 2002; Ткач С.М., 2003; Meyer U.A., 1996; Huber R. et al., 1996). Необходимо отметить, что это свойство препарата является аргументированным для включения его в схемы противоязвенной терапии. Свидетельством этого являются полученные нами результаты в группе животных, леченых пантопразолом, рифампицином и азитромицином. В этой группе индукция ферментов МОС сопровождалась значительным увеличением синтеза слизистого барьера. Считаём, что тройная терапия на основе омепразола, особенно в комбинации с метронидазолом и кларитромицином нецелесообразна, так как все компоненты тройной терапии обладают ингибирующим эффектом на ферменты МОС и это, несомненно, может иметь отрицательное влияние на механизмы цитопротекции.

Как известно, резистентность слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в значительной мере зависит от регионарного кровотока – уже умеренное снижение кровотока сопровождается определенными нарушениями защитного барьера. В настоящее время общепринято считать, что пусковую роль в ишемическом и постишемическом повреждении играет повреждение структурно – функционального состояния и, как следствие этого, нарушение барьерной функции биологических мембран. Интенсификация процессов ПОЛ в фосфолипидах биологических мембран и является тем механизмом повреждения клеток и тканей при ишемии (Велиханова Д.М. и соавт., 1981; Дудник Л.В. и соавт., 1981; Шарипов В.И. и соавт., 1986; Шнейвайс В.Б. и соавт., 1996). Установлено, что накопление продуктов перекисного окисления липидов в мембранах эндоплазматического ретикулула сопровождается общим снижением активности микросомальной ферментной системы и деградацией терминального компонента этой системы – цитохрома Р-450 (Владимиров Ю.А., 1998; Учайкин В.Ф. и соавт., 1999). Реакции свободнорадикального окисления липидов в клетке находятся под контролем различных регуляторных систем. Многостадийность процесса ПОЛ

позволяет осуществить его регуляцию в клетке. Эта многоступенчатость процессов регулируется при помощи различных систем как ферментной, так и неферментной природы. Конечно, значительная роль при дезактивации кислородных радикалов принадлежит антиоксидантным ферментам (Ивашкин Н.Ю. и соавт., 2002; Бунятян Н.Д. и соавт., 1999; Гомбаева С.Б. и соавт., 1998). На сегодняшний день имеется достаточное количество литературных сведений, подтверждающих особую роль интенсификации процессов перекисного окисления липидов в механизмах язвообразования (Опарин А.Г. и соавт., 1990; Эседов Э.М. и соавт., 1999).

Нами установлено, что при экспериментальной язве значительно усиливаются процессы ПОЛ. В группе с метронидазолом наблюдали подавление активности ферментов АОС и увеличение содержания МДА почти в 1,5 раза. В группах с тинидазолом и азитромицином отмечали антиоксидантный эффект препаратов. При применении тинидазола достоверно увеличивалась активность каталазы, а при применении азитромицина снижалось содержание МДА. Амоксициллин усиливал ПОЛ. Содержание МДА увеличилось на 18,0%, а активность ферментов АОС не менялась. В группе с кларитромицином установлено отрицательное влияние препарата на ПОЛ, что сопровождалось увеличением содержания МДА на 77,9% и снижением активности СОД и каталазы на 37,1% и 37,5%, соответственно. Выявлен выраженный антиоксидантный эффект рифампицина. В этой группе содержание МДА снижалось почти в 2 раза, а активность СОД увеличивалась в 3 раза, каталазы – более чем в 1,5 раза.

В группе с омепразолом наблюдали ускорение ПОЛ, а пантопразол оказывал антиоксидантное действие. Необходимо отметить, что ингибирующее влияние омепразола, кларитромицина и метронидазола на ферменты МОС обусловлено их отрицательным влиянием на перекисное окисление мембранных фосфолипидов. При проведении тройной терапии омепразолом, кларитромицином и метронидазолом отмечали значительное усиление процессов ПОЛ. При проведении тройной терапии пантопразолом, рифампицином и азитромицином антиоксидантный эффект препаратов не менялся. Отмечали выраженное снижение МДА и увеличение активности СОД и каталазы.

Предполагаем, что ускорение процессов ПОЛ обусловлено взаимосвязанными патогенетическими факторами, такими как нарушение микроциркуляции, тканевая гипоксия и усиление анаэробного метаболизма. Данные литературы аргументированно свидетельствуют о том, что гипоксия тканей, приводящая к дефициту АТФ, одновременно служит сильным инициатором процессов ПОЛ в клетках (Зенков Н.К. и соавт., 1996; Логинов А.С. и соавт., 1996). Многочисленные сведения подтверждают особую роль этих механизмов в ускорении ПОЛ при язвенной болезни (Шнейвайс В.Б. и соавт., 1996; Эседов Э.М. и соавт., 1998; Halliwell V. et al., 1984).

В литературе существуют разноречивые сведения о влиянии метронидазола на ПОЛ. Pelissier M.A. и соавт. (2007) отмечают антиоксидантный эффект метронидазола на слизистую толстой кишки при ее химическом повреждении у крыс. В.Г.Сторожук и соавт. (1997) в работе на гемолизированных эритроцитах *in vitro* изучали влияние метронидазола и тетрациклина, используемых в антихеликобактерной терапии, на активность ферментов антирадикальной защиты. Установлено, что метронидазол и тетрациклин оказывают ингибирующее действие на активность ферментов АОС, что негативно отражается на устранении образования реактивных кислородных радикалов. Что касается влияния тинидазола и амоксициллина на ПОЛ, литературных сведений такого направления не нашли. Полученные нами результаты антиоксидантного эффекта азитромицина согласуются с исследованием О. Васар и соавт. (2007) и Ключкова В.А. и соавт. (2005). Авторы утверждают, что терапия азитромицином приводит к снижению титра антител, умеренной нормализации липидного спектра, заметному снижению активности перекисного окисления липидов и увеличению антиоксидантного резерва плазмы крови у больных ишемической болезнью сердца на фоне хламидийной пневмонии. Аналогичного мнения придерживаются Aktan B. и соавт.(2003). Установлено, что применение азитромицина при лечении экспериментального отита у морских свинок вызывает выраженный антиоксидантный эффект, что проявляется увеличением активности NO-синтазы и снижением уровня МДА.

В наших исследованиях в отличие от азитромицина наблюдали отрицательное влияние кларитромицина на процессы ПОЛ. Как полагает А.А.Хамраев (2006), ингибирующий эффект кларитромицина на ферменты МОС осуществляется через подавление ферментов АОС и неферментативными путями. Akamotsu H. и соавт. (1996) при изучении влияния кларитромицина на функцию нейтрофилов *in vitro* установили, что кларитромицин увеличивает образование свободных радикалов и хемотаксис. Авторы предполагают, что эти эффекты препарата могут усиливать активацию нейтрофилов и *in vivo*. Необходимо отметить, что антиоксидантный эффект рифампицина, как и у других индукторов монооксигеназной системы, обусловлен положительным влиянием на многочисленные механизмы дисфункционирования этой ферментной системы. Нормализация процессов ПОЛ способствует изменению нескольких взаимообусловленных механизмов: улучшение кровотока, нормализация тканевого метаболизма, активация антиоксидантных ферментов, торможение распада мембранных фосфолипидов, нормальное функционирование биомембран клеток и эндоплазматического ретикулума, рибосом, нормализация внутриклеточного гомеостаза. Oida Y. и соавт.(2006) отмечали выраженный антиоксидантный эффект рифампицина у мышей на модели экспериментального Паркинсонизма. О наличии сильного антиоксидантного эффекта рифампицина подтверждают и другие авторы (А.А.Хамраев, 2006).

При изучении влияния ингибиторов протонной помпы нами выявлен разнонаправленный эффект омепразола и пантопразола. Усиление ПОЛ при применении омепразола, вероятно, связано с ингибирующим влиянием препарата на ферменты АОС. Предполагаем, что в подавлении функционирования ферментов МОС омепразолом, ключевым является ингибирующее влияние препарата на ферменты АОС с последующим усилением образования свободных радикалов и токсических продуктов. О наличии оксидантного эффекта омепразола утверждают и другие авторы (Ohara T. et al., 1992). Полученные нами результаты об антиоксидантном эффекте пантопразола согласуются с результатами исследования Simon W.A. и соавт.(2006), которые отмечают, что пантопразол является «захватчиком» свободных радикалов и оказывает сильный антиоксидантный эффект. Как утверждают авторы, по антиоксидантному эффекту пантопразол превосходит лансопразол.

Об иницировании ПОЛ при тройной терапии с омепразолом, кларитромицином и метронидазолом при лечении язвенной болезни отмечают и другие авторы (Хамраев А.А., 2005).

Индуктивный эффект тройной терапии пантопразолом, рифампицином и азитромицином на ферменты МОС обусловлен выраженным антиоксидантным эффектом компонентов этой схемы на процессы ПОЛ. Полученные результаты в этой группе практически не отличались от результатов интактной группы.

В последние годы в гастроэнтерологии представляет большой интерес влияние NO на метаболические процессы в желудке при различных патологических состояниях (Виноградов Н.А., 2001; Поленов С.А., 1998). NO и продукты его превращения - нитриты и нитраты постоянно присутствуют в желудочно-кишечном тракте (Реутов В.П. и соавт., 1998; Саблин О.А. и соавт., 2004; Мамышев С.Н. и соавт., 2005). Установлено, что NO является одним из факторов механизма формирования гиперемии слизистой и стимуляции желудочной секреции. На это указывает возрастание активности NO-синтазы в сосудах и железистых клетках. Уменьшение активности NO-синтазы во всех структурных элементах желудка в фазе рубцевания язвы подтверждает предположение об участии NO-зависимых реакций в патогенезе язвенной болезни (Гоженко А.И. и соавт., 2000). Установлено, что NO обладает способностью угнетать циклооксигеназу, и имеются убедительные доказательства взаимодействия простагландинов и NO в поддержании целостности слизистой оболочки желудка (Марков Х.М., 1996). Окись азота следует отнести к числу наиболее важных факторов защиты слизистой гастродуоденальной зоны. Ее влияние осуществляется путем воздействия на кровоснабжение слизистой. Блокада NO-синтазы резко уменьшает кровоток в сосудах слизистой. Косвенно это сказывается на секреторной функции желудка, на способности его слизистой противостоять воздействию факторов агрессии, на возникновение и заживление эрозий и язв (Cabrerá C. et al., 1995).

Нами установлено, что при экспериментальной язве в ткани слизистой желудка значительно увеличивается активность НАДФН-диафоразы, что сопровождается увеличением продуктов NO в 2 раза и снижением нитратредуктазной активности более чем в 2 раза. Следует отметить, что эти изменения являются компенсаторными в ответ на воздействие повреждающего фактора в слизистой ткани желудка. Значительное повышение активности НАДФН-диафоразы приводит к интенсификации NO-образования и в последующем к накоплению его продуктов. Снижение активности нитратредуктазы приводит к нарушению ресинтеза NO из продуктов. Следует отметить, что ингибирование МОС при экспериментальной язве является следствием взаимообусловленной инициацией NO-образования и ПОЛ в слизистой ткани. Как утверждают некоторые авторы, при накоплении продуктов NO в печени и легких в два раза снижается содержание цитохрома P-450 (Zweier S.L. et al., 1999). Особенно чувствительны к ингибирующему действию продуктов метаболизма NO на активность цитохрома P-450 старые животные (Mayhan W.G., 1992; Nakaki T., 1994). Следовательно, продукты метаболизма NO, снижая этот гемопротеид в печени и других органах, блокируют метаболизм многих соединений. Механизм повреждающего действия продуктов NO на цитохром P-450 обусловлен связыванием их по шестому аксильному положению гема в активном центре гемопротеида, а также инактивацией цитохрома P-450 за счет гидроперекисей липидов, образующихся вследствие активации ПОЛ в процессе развития интоксикации организма (Тиунов Л.А. и соавт., 1991).

При изучении влияния компонентов противоязвенной терапии на показатели NO-образования установлено, что метронидазол, кларитромицин и омепразол в значительной степени подавляют активность нитратредуктазы, что сопровождалось увеличением содержания продуктов NO. Активность НАДФН-диафоразы в этих группах практически не отличалась от результатов группы без лечения. В группах с тинидазолом и азитромицином отмечали положительный эффект препаратов. При лечении тинидазолом наблюдали увеличение активности нитратредуктазы на 23,2%, а при лечении азитромицином на 17,7% и снижение продуктов NO на 26,5%. Амоксициллин не влиял на показатели NO-образования. В группе с рифампицином содержание продуктов NO снижалось более чем в 2 раза, а активность нитратредуктазы увеличилась в 1,7 раза от показателя группы без лечения. Пантопразол оказывал корригирующее действие на нарушенные показатели NO-образования. При тройной терапии омепразолом, кларитромицином и метронидазолом отрицательный эффект этих препаратов сохранялся. В группе животных, леченных пантопразолом и азитромицином, нарушенные показатели NO-образования полностью нормализовались. В 1,8 раза уменьшилось содержание продуктов NO, в 6,3 раза снизилась активность НАДФН-диафоразы и почти в 1,8 раза увеличилась активность нитратредуктазы.

Что касается отрицательного влияния кларитромицина, полученные нами результаты согласуются с Kohri K. и соавт.(2000). Авторы утверждают, что применение кларитромицина вызывает снижение продукции NO и накопление его продуктов в альвеолярных макрофагах у крыс, что сопровождается ослаблением инфекции и увеличением антибактериального эффекта препарата. Вероятно, аналогичные механизмы происходят и при антихеликобактерном действии препарата, однако, накопление продуктов NO нежелательно с точки зрения работы механизмов цитозащиты в слизистой оболочке.

В наших исследованиях наблюдали достоверное снижение продуктов NO и увеличение активности нитратредуктазы в группе с азитромицином. Эти результаты согласуются с данными Vouwman J.J. и соавт. (2005), которые установили корректирующий эффект азитромицина на механизмы NO-образования у больных с хламидийной пневмонией.

При наших исследованиях наилучшие результаты по влиянию на нарушенные показатели NO-образования получены в группе с рифампицином. Yuvas Y. и соавт. (2006) установлено, что рифампицин нормализует образование NO в эпителиальных клетках альвеол. О корректирующем эффекте рифампицина на систему NO-образования отмечают K.C.Brinkmann и соавт. (2005), которые установили, что рифампицин снижает выработку медиаторов воспаления макрофагами и положительно влияет на активность ферментов синтеза NO. Нами установлено значительное увеличение продуктов NO и снижение активности нитратредуктазы в группе с омепразолом. Следует отметить, что накопление продуктов NO обусловлено ингибирующим влиянием препарата на процессы ресинтеза NO путем подавления активности нитратредуктазы. L.Fandriks и соавт. (2001) предполагают другой механизм накопления продуктов NO. Авторы утверждают, что подавление омепразолом желудочной секреции снижает процессы химического превращения продуктов NO, особенно проглоченного слюной, и вследствие чего снижается образование NO.

В группе животных, получавших тройную терапию омепразолом, кларитромицином и метронидазолом наблюдали значительное накопление продуктов NO, которое сопровождалось снижением активности нитратредуктазы, а активность НАДФН-диафоразы практически не менялась. Необходимо отметить, что эти изменения, вероятно, обусловлены воздействием комплекса патогенетических факторов. Система NO-образования является одной из звеньев порочного круга. Известно разрушающее действие активных радикалов при интенсификации ПОЛ на NO (Малышев И.Ю. и соавт., 2000; Харченко А.В. и соавт., 2007; Введенская Л.С. и соавт., 2008). При этом супероксиды разрушают NO с образованием нитрата, поэтому супероксиддисмутаза (СОД) защищает NO от разрушения этим анионом. В то же время, необходимо отметить, что недостаточное образование NO является основной причиной гипоксии, с последующим образованием активных радикалов и подавлением активности ферментов АОС (Ванин А.Ф., 1998;

Ковалевская К.С. и соавт., 1999; Малышев И.Ю. и соавт., 2000). Недостаточная эффективность тройной терапии омепразолом, кларитромицином и метронидазолом по отношению активности ферментов АОС в ткани слизистой является одной из причин неэффективности этой комбинации на систему образования окиси азота. В этом плане тройная терапия пантопразолом, рифампицином и азитромицином полностью оправдывает себя. В этой группе в результате проводимой терапии полностью нормализовались содержание продуктов NO и активность ферментов. Эффективное действие этой комбинации проявляется почти во всех звеньях порочного круга. Эта комбинация полностью корригирует нарушенные механизмы системы образования окиси азота, увеличивает активность ферментов АОС, снижает скорость перекисидации мембранных липидов, увеличивает содержание и активность ферментов эндоплазматического ретикулума, что в совокупности стимулирует синтез слизистого барьера в гастродуоденальной зоне.

Не вызывает сомнения, что всякая целенаправленная патогенетическая терапия должна отражаться в определенной степени положительно на течении и исходе заболевания. Как известно, основными критериями эффективности терапии язвенной болезни являются сроки рубцевания и уменьшение частоты рецидивов. В проведенных нами клинических исследованиях установлена более высокая эффективность тройной терапии пантопразолом, азитромицином и амоксициллином на частоту эрадикации и рубцевания язвы, чем в группе больных, леченных омепразолом, кларитромицином и метронидазолом. В экспериментальной части выявлены разнонаправленные действия компонентов противоязвенной терапии на взаимоотношение агрессивно-протективных факторов. Поэтому, особый интерес в нашей работе представляло изучение влияния препаратов и схем противоязвенной терапии на процессы синтеза коллагена – основного элемента рубцовой ткани.

Нами установлено, что при экспериментальной язве нарушается соотношение фракций оксипролина в сторону свободной фракции, что указывало о нарушении механизмов синтеза коллагена. При применении метронидазола эти изменения усугубляются. Содержание свободной фракции оксипролина увеличилось на 29,3% от показателя группы без лечения. Тинидазол, амоксициллин и азитромицин не влияли на содержание фракции оксипролина. У животных, леченных кларитромицином, как и в группе с метронидазолом, отмечали увеличение свободной фракции оксипролина. Установлен стимулирующий эффект рифампицина и пантопразола на синтез коллагена. В этих группах изменялось соотношение фракций в сторону увеличения связанной фракции. В группе с омепразолом содержание свободной фракции снизилось на 21,9%, а связанный - не менялся. При тройной терапии омепразолом, кларитромицином и метронидазолом отмечали отрицательное влияние такой комбинации на соотношение фракций оксипролина. Высокоэффективным оказалось комбинированное применение пантопразола, рифампицина и азитромицина. В этой группе почти в 2 раза снизилась

свободная фракция и почти в 3 раза увеличилась связанная фракция оксипролина.

Следует отметить, что в наших исследованиях мы изучали влияние монотерапии антихеликобактерными препаратами на регенераторные процессы в слизистой ткани желудка. К сожалению, научно-исследовательские работы такого направления в литературе отсутствуют. Имеются многочисленные сведения сравнительного изучения разных поколений ингибиторов протонной помпы на регенерацию язвы. И, несомненно, авторы утверждают превосходство пантопразола над омепразолом (Передерий В.Г. и соавт., 2002; Heinze et al., 2003).

При выборе тройной терапии на основе омепразола или пантопразола имеется возможность выбора десятка и более схем с добавлением двух антибиотиков с антихеликобактерным действием. Однако, на основании проведенных нами исследований необходимо отметить, что выбор схем противоязвенной терапии необходимо осуществлять с учетом эффективности компонентов этой терапии на состояние агрессивно-протективных факторов в слизистой гастродуоденальной зоны.

Таким образом, при лечении язвенной болезни тройная терапия омепразолом, кларитромицином и метронидазолом оказывает отрицательное влияние на слизистый барьер желудка, что обусловлено подавлением выработки слизи компонентами этой схемы. Тинидазол, амоксициллин и азитромицин не влияют на содержание слизеобразующих клеток. Рифампицин и пантопризол стимулируют выработку слизистого барьера, и по такому эффекту рифампицин превосходит пантопризол. В плане коррекции защитного слизистого барьера при лечении язвенной болезни эффективной является тройная терапия пантопризолом, рифампицином и азитромицином. Компоненты тройной терапии омепразол, кларитромицин и метронидазол ингибируют содержание и активность ферментов МОС, системы NO-образования, антиоксидантную систему перекисного окисления липидов, что явилось основными причинами отрицательного влияния этой системы на состояние защитных факторов. Тинидазол, амоксициллин и азитромицин не влияют на функционирование этих систем. Рифампицин и пантопризол индуцируют систему монооксигеназ, корректируют изменения в системе NO-образования, оказывают антиоксидантный эффект. Стимулирующий эффект тройной терапии пантопризолом, рифампицином и азитромицином на механизмы цитопротекции обусловлен индуктивным действием компонентов этой схемы на патогенетические механизмы синтеза защитного слизистого барьера. Тройная терапия омепразолом, кларитромицином и метронидазолом замедляет регенераторные процессы, что является следствием негативного влияния компонентов этой схемы на состояние агрессивно-протективных факторов. Рифампицин и пантопризол стимулируют синтез коллагена, а тинидазол, амоксициллин и азитромицин не влияют на регенераторные процессы в слизистой ткани. При комбинированном применении пантопризола,

рифампицина и азитромицина регенеративные процессы в слизистой усиливаются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы:

1. При лечении больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки тройная терапия омепразолом, кларитромицином и метронидазолом, несмотря на положительную динамику клинических симптомов язвенной болезни, практически не влияет на механизмы защиты слизистого барьера, обладает низкой эрадикационной активностью, что в совокупности приводит к снижению частоты рубцевания язвы. Эффективной является тройная терапия пантопразолом, азитромицином и амоксициллином, которая стимулирует защитные механизмы, обладает высокой эрадикационной и язвозаживляющей активностью.

2. Отрицательное влияние тройной терапии омепразолом, кларитромицином и метронидазолом на слизистый барьер желудка обусловлено подавлением выработки слизи компонентами этой схемы. Тинидазол, амоксициллин и азитромицин не влияют на содержание слизевырабатывающих клеток. Рифампицин и пантопразол стимулируют выработку слизистого барьера, и по такому эффекту рифампицин превосходит пантопразол. В плане коррекции защитного слизистого барьера при лечении язвенной болезни эффективной является тройная терапия пантопразолом, рифампицином и азитромицином.

3. Компоненты тройной терапии омепразол, метронидазол и кларитромицин ингибируют содержание и активность ферментов МОС, что является основной причиной отрицательного влияния этой схемы на защитный слизистый барьер. Тинидазол, амоксициллин и азитромицин не влияют на функционирование ферментов МОС. Рифампицин и пантопразол индуцируют систему монооксигеназ. Стимулирующий эффект тройной терапии пантопразолом, рифампицином и азитромицином на механизмы цитопротекции обусловлен индуктивным действием компонентов этой схемы на функционирование МОС.

4. Одной из причин изменения функциональной активности МОС является влияние изучаемых препаратов на процессы пероксидации липидов. Выраженным антиоксидантным эффектом обладают рифампицин и в меньшей степени пантопразол, тинидазол и азитромицин. Амоксициллин усиливает окисление липидов. Компоненты тройной терапии омепразол, кларитромицин и метронидазол стимулируют пероксидацию липидов. Эффективность комбинации пантопразола с рифампицином и азитромицином обусловлена антиоксидантным эффектом компонентов этой схемы.

5. Интенсификация пероксидации липидов в слизистой желудка при экспериментальной язве является следствием нарушения в системе NO-образования. Корректирующим действием на эти изменения обладает

пантопразол, рифампицин, азитромицин и тинидазол, а амоксициллин не влияет. Омепразол, кларитромицин и метронидазол оказывают отрицательное влияние на ключевые механизмы NO-образования, что является одной из причин отрицательного действия этой схемы на факторы цитопротекции.

6. Тройная терапия омепразолом, кларитромицином и метронидазолом замедляет регенераторные процессы, что является следствием негативного влияния компонентов этой схемы на состояние агрессивно-протективных факторов. Рифампицин и пантопразол стимулируют синтез коллагена, а тинидазол, амоксициллин и азитромицин не влияют на регенераторные процессы в слизистой ткани. При комбинированном применении пантопразола, рифампицина и азитромицина регенераторные процессы в слизистой усиливаются.

Практические рекомендации:

1. При лечении язвенной болезни нецелесообразно использовать схемы тройной терапии на основе омепразола и особенно при сочетании его с кларитромицином и метронидазолом, так как компоненты этой схемы оказывают отрицательное влияние на взаимоотношение агрессивно-протективных факторов в слизистой ткани гастродуоденальной зоны.

2. Рекомендуем использовать схемы тройной терапии на основе пантопразола с включением двух препаратов из антибиотиков азитромицин, тинидазол, амоксициллин и рифампицин. Особенно эффективной является тройная терапия пантопразолом, рифампицином и азитромицином.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Журнальные статьи

1. Якубов А.В., Паттахова М.Х. Актуальные проблемы антибактериальной терапии язвенной болезни //Инфекция, иммунитет и фармакология.- Ташкент, 2008. - № 2. - С. 44-48.

2. Якубов А.В., Паттахова М.Х. Сравнительная оценка эффективности некоторых схем тройной терапии на динамику клинико-лабораторных показателей у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки// Журнал теоретической и клинической медицины.-Ташкент, 2008. - № 4. - С.55-58.

3. Паттахова М.Х., Якубов А.В. Изучение влияния компонентов противоязвенной терапии на содержание и активность ферментов монооксигеназной системы в ткани слизистой желудка при экспериментальной язве// Инфекция, иммунитет и фармакология.- Ташкент, 2008. - № 4. - С. 168-172.

4. Якубов А.В., Паттахова М.Х. Влияние компонентов и некоторых схем противоязвенной терапии на содержание и активность ферментов монооксигеназной системы в ткани слизистой желудка при экспериментальной язве// Лікарська справа. Врачебное дело.- Киев, 2009. - № 3-4. - С. 86-90.

Тезисы

5. Паттахова М.Х., Якубов А.В., Абдуллаев А.К. Влияние антихеликобактерной терапии на состояние монооксигеназной ферментной системы в слизистой гастродуоденальной зоны // Сборник материалов конгресса «Человек и лекарство», Москва, 14-18 апреля 2008 г. - С.- 681.

6. Паттахова М.Х., Якубов А.В., Акбарова Д.С. Оценка влияния некоторых схем тройной терапии на состояние антиоксидантной системы защиты в слизистой желудка //Материалы 10-го Юбилейного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2008» Санкт-Петербург, журнал «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга», 2008, № 2-3, - С.- 94.

7. Паттахова М.Х., Якубов А.В., Саидова Ш.А. Эффективность некоторых производных нитроимидазола на ферментативные механизмы цитозащиты в слизистой желудка при экспериментальной язве // Материалы V научной международной конференции «Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины», Тайланд (Паттайя), 20-28 февраля 2008 г. Журнал «Современные наукоемкие технологии», Москва, 2008, №3, С.- 90.

8. Якубов А.В., Паттахова М.Х., Саидова Ш.А. Влияние некоторых ингибиторов протонной помпы на биорегуляторную систему образования оксида азота в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве // Сборник материалов конгресса «Человек и лекарство», Москва, 14-18 апреля 2008 г. – С. 736-737.

9. Якубов А.В., Паттахова М.Х., Исакова Ш.З. Оценка эффективности воздействия рифампицина и кларитромицина на некоторые механизмы синтеза слизистого барьера в желудке // Материалы 10-го Юбилейного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2008», Журнал «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга», Санкт-Петербург, 2008, №2-3, С.-138.

10. Паттахова М.Х., Хожирахмедов Х.Г. Состояние регенераторной функции слизистой желудка при антихеликобактерной терапии язвенной болезни // Материалы научно-практической конференции аспирантов и соискателей «Дни молодых ученых», Ташкент, 8-9 апреля 2008 г. С. -155.

11. Паттахова М.Х. Способ стимуляции защитного слизистого барьера желудка при проведении противоязвенной терапии.//Информационное письмо. № 0158. Утверждено 18.11.08 Минздравом РУз.

РЕЗЮМЕ

диссертации Паттаховой М.Х. на тему: «Взаимоотношение агрессивно-протективных факторов при антихеликобактерной терапии язвенной болезни и пути оптимизации лечения» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.42 – Клиническая фармакология.

Ключевые слова: язвенная болезнь, желудок, омепразол, пантопразол, кларитромицин, азитромицин, метронидазол, тинидазол, рифампицин, амоксициллин.

Объекты исследования: 66 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки; 208 крыс с экспериментальной язвой желудка.

Цель работы: изучить влияние компонентов и некоторых схем антихеликобактерной терапии язвенной болезни на состояние агрессивно-протективных факторов в гастродуоденальной зоне и определить эффективные схемы тройной терапии.

Методы исследования: клиничко-инструментальные, фармакологические, биохимические.

Полученные результаты и их новизна: В работе впервые изучено влияние некоторых макролидов, производных нитроимидазола, ингибиторов протонной помпы, амоксициллина и рифампицина на состояние защитных факторов в слизистой желудка при лечении язвенной болезни. Установлено, что изучаемые препараты и их комбинированное применение в схемах тройной терапии действуют разнонаправлено на взаимоотношение агрессивно-протективных факторов. Омепразол, кларитромицин, метронидазол и их комбинированное применение оказывает отрицательное влияние на защитные механизмы в слизистой ткани, которое проявляется нарушением в системе NO-образования, усилением процессов перекисного окисления липидов, снижением функционирования ферментов МОС, подавлением функционирования слизе вырабатыывающих клеток и нарушением регенеративных процессов. В этом плане инертными являются амоксициллин, тинидазол и азитромицин. Установлено, что пантопразол и рифампицин обладают корригирующим эффектом на нарушенные показатели защитных и агрессивных факторов.

Практическая значимость: Полученные результаты позволяют рекомендовать использование схемы тройной терапии на основе пантопразола с включением двух препаратов из таких антибиотиков как азитромицин, тинидазол, амоксициллин и рифампицин.

Степень внедрения и экономическая эффективность: результаты исследования внедрены в гастроэнтерологическое отделение 1 – Клиники ТМА, в учебный процесс на кафедрах Фармакологии, Клинической фармакологии, Факультетской и госпитальной терапии Ташкентской Медицинской Академии.

Область применения: фармакология, клиническая фармакология, гастроэнтерология.

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Паттахова Малика Хусановнанинг 14.00.42 – Клиник фармакология ихтисослиги бўйича “Яра касаллиги антихеликобактер терапиясида агрессив ва ҳимоя омилларининг ўзаро муносабати ва даво чораларини оптималлаштириш йўллари” мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч (энг муҳим) сўзлар: яра касаллиги, меъда, омепразол, пантопразол, кларитромицин, азитромицин, метронидазол, тинидазол, рифампицин, амоксициллин.

Тадқиқот объектлари: ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги билан хасталанган 66 нафар бемор; тажрибавий меъда яра касаллиги ҳосил қилинган 208 та каламуш.

Ишнинг мақсади: яра касаллиги антихеликобактер терапияси компонентлари ва баъзи схемаларининг гастродуоденал соҳа агрессив-ҳимоя омилларига таъсирини ўрганиш ва уч компонентли терапиянинг самарали схемаларини белгилашдан иборат.

Тадқиқот усуллари: клиник-инструментал, фармакологик, биохимик.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: Биринчи мартаба яра касаллигини даволашда қўлланиладиган баъзи макролидлар, нитроимидазол унумлари, протон помпаси ингибиторлари, амоксициллин ва рифампициннинг шиллиқ қават ҳимоя омилларига таъсири ўрганилди. Ўрганилаётган препаратлар ва уларнинг уч компонентли схемалар таркибида қўлланилиши агрессив-ҳимоя омилларига турлича таъсир кўрсатиши аниқланди. Омепразол, кларитромицин, метронидазол ва уларнинг комбинацияда қўлланилиши шиллиқ қават ҳимоя омилларига салбий таъсир кўрсатиши аниқланди. Бунга сабаб, бу препаратлар қўлланилиши натижасида NO-ҳосил бўлиши тизимининг издан чиқиши, липидлар пероксидли оксидланиши жараёнининг кучайиши, МОТ ферментлари фаолиятининг сусайиши, шиллиқ ишлаб чиқарувчи хужайралар фаолиятининг пасайиши ва регенерация жараёнларининг издан чиқишидир. Бу борада амоксициллин, тинидазол ва азитромицин инерт эканлиги аниқланди. Пантопразол ва рифампицин издан чиққан ҳимоя ва агрессив омилларга нисбатан коррекцияловчи таъсир кўрсатиши аниқланди.

Амалий аҳамияти: Олинган натижалар асосида пантопразол асос қилиб олинган ва азитромицин, тинидазол, амоксициллин ва рифампицин каби антибиотиклар киритилган уч компонентли схемани қўллаш тавсия этилди.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: тадқиқод натижалари Тошкент Тиббиёт Академияси 1-Клиникаси гастроэнтерология бўлими иш фаолияти, Фармакология, Клиник фармакология, Факультет ва госпитал терапия, Шарқ табobati ва ички касалликлар кафедраларида ўқитиш жараёнига тадбиқ этилди.

Қўлланилиш соҳаси: фармакология, клиник фармакология, гастроэнтерология.

RESUME

Thesis of Pattahova M.H. on the scientific degree competition of the candidate of medical sciences, on specialty 14.00.42-Clinical Pharmacology, subject: «The relationship of aggressive-protective factors in antihelicobacterial therapy of ulcer disease and methods of treatment o optimization»

Key words: ulcer disease, stomach, omeprazol, pantoprazol, clarythromycin, aritromycin, metronidazol, tinidazol, riphampicin, amoxicillin.

Subject of research: sixty-six patients with duodenal ulcer, 208 rats with experimental ulcer of stomach were studied.

Purpose of research: To study the effect of components and some schemes of antihelicobacterial therapy of ulcer disease on the condition of aggressive-protective factors in gastroduodenal zone and determine effective schemes of triple therapy.

Methods of research: Clinic-instrumental, pharmacological, biochemical methods.

The results obtained and their novelty: The effect of some macrolids, derivatives of nitroimidazol, and inhibitors of proton pump, amoxicillin and rifampicin on the condition of defense factors in gastric mucosa during the treatment of ulcer disease was studied. It has been established that the studying preparations and their combined use in the schemes of triple therapy differently operate on the relationship of aggressive-protective factors. Omeprazol, claritromycin, metronidazol and their combined use give a negative effect on defense mechanisms in mucous tissue, manifested by the disorder in system of NO – formation, by increasing of process of lipids peroxidation, by decreasing MOS enzymes functions, with suppressing the functions of mucosa producing cells and by disturbance of regenerative process. In this aspect, amoxicillin, tinidazol and azitromycin were inert. It has been established, that pantaprazol and rifampicin have corrective effect on disturbed indices of defense and aggressive factors.

Practical value: Results obtained allow recommend the using schemes of triple therapy on the base of pantaprazol with the inclusion of two preparations of such antibiotics as azithromycin, tinidazol, amoxicillin and rifampicin.

Degree of embed and economic effectivity: The results of study are used in education process of departments of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Faculty and Hospital Therapy in Tashkent Medical Academy.

A field of application: Pharmacology, Clinical Pharmacology, Gastroenterology.

Соискатель _____



Рис. 1. Влияние некоторых схем тройной терапии на динамику изменений содержания НСГ в базальной порции желудочного сока у больных язвенной болезнью.

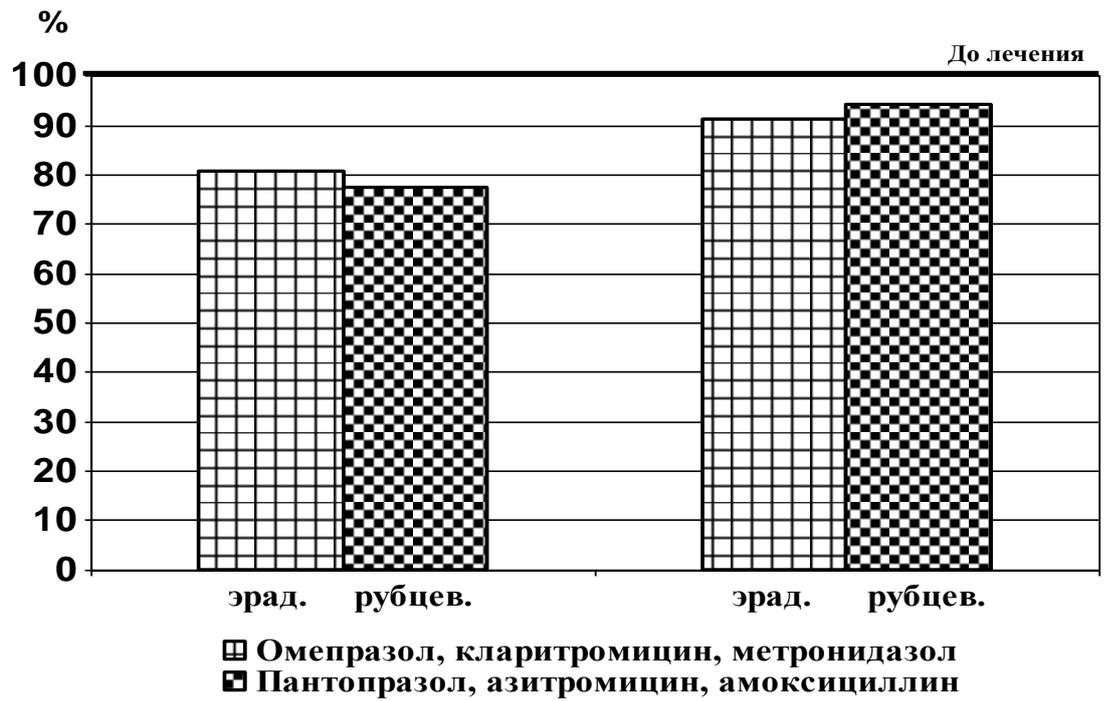
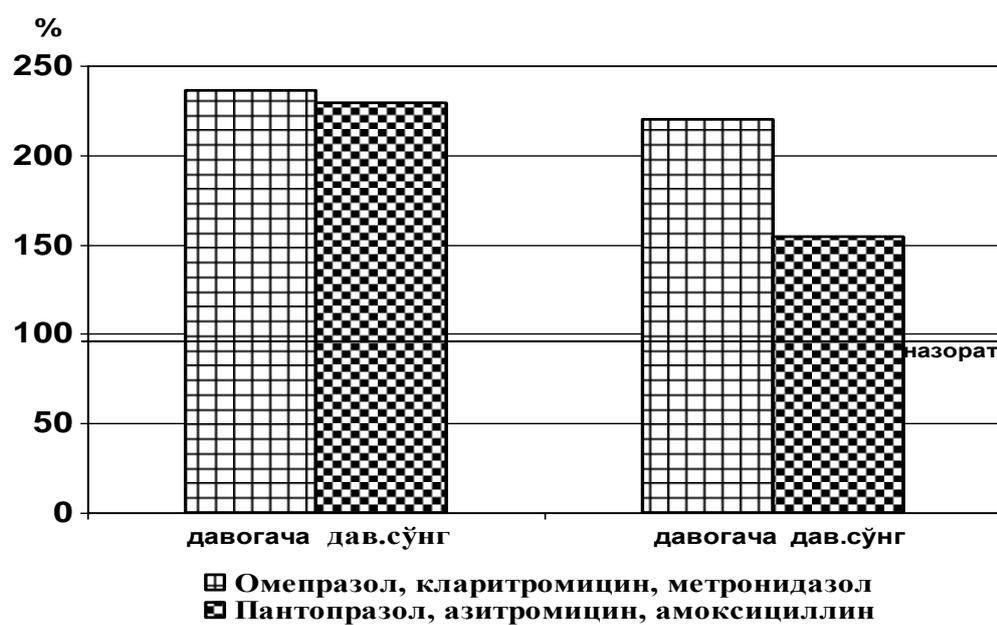
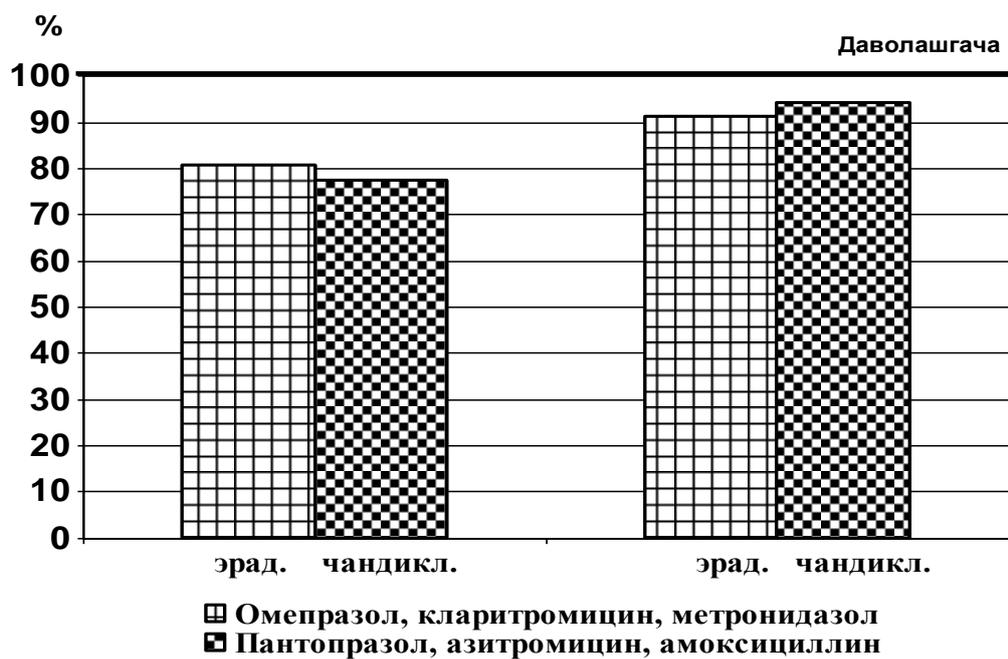


Рис. 2. Влияние некоторых схем тройной терапии на частоту эрадикации *H. pylori* и рубцевания язвы у больных язвенной болезнью.



1- расм. Ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги билан хасталанган беморларда баъзи уч компонентли терапия схемаларининг меъда шираси базал порциясидаги эримайдиган шиллиқ гел миқдorigа таъсири.



2-расм. Ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги билан хасталанган беморларда баъзи уч компонентли терапия схемаларининг *H. pylori* эрадикациясига ва яра чандикланишига таъсири.