

**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

РАХМАТУЛЛАЕВА ГУЛНОЗА КУТПИТДИНОВНА

**НОСТЕРОИД ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ ПРЕПАРАТЛАР ТАЪСИРИ
НАТИЖАСИДА ЧАҚИРИЛГАН ГАСТРОПАТИЯЛАРНИ
ДАВОЛАШДА ЦИТОПРОТЕКТИВ ТЕРАПИЯ ТУРЛИ
СХЕМАЛАРИНИНГ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ**

14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Рахматуллаева Гулноза Кутпитдиновна

Ностероид яллиғланишга қарши препаратлар таъсири
натижасида чақирилган гастропатияларни даволашда
цитопротектив терапия турли схемаларининг
самарадорлигини баҳолаш 3

Рахматуллаева Гулноза Кутпитдиновна

Оценка эффективности различных схем цитопротективной
терапии при лечении гастропатии, вызванной нестероидными
противовоспалительными препаратами 25

Rakhmatullaeva Gulnoza Kutpitdinovna

Assessing the effectiveness of various cytoprotective
therapy regimens in the treatment of gastropathy caused
by non-steroidal anti-inflammatory drugs 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 51

**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

РАХМАТУЛЛАЕВА ГУЛНОЗА КУТПИТДИНОВНА

**НОСТЕРОИД ЯЛЛИҒЛАНИШГА ҚАРШИ ПРЕПАРАТЛАР ТАЪСИРИ
НАТИЖАСИДА ЧАҚИРИЛГАН ГАСТРОПАТИЯЛАРНИ
ДАВОЛАШДА ЦИТОПРОТЕКТИВ ТЕРАПИЯ ТУРЛИ
СХЕМАЛАРИНИНГ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ**

14.00.17 – Фармакология ва клиник фармакология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.2.PhD/Tib950 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Хамраев Аброр Асрорович

тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Каримов Мирвосит Мирвосикович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Файзиева Зиёда Тураевна

тиббиёт фанлари доктори, доцент

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 2020 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878) 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, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2020 йил «__» _____ да тарқатилди.

(2020 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г.Гадаев

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

Д.А.Набиева

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

А.В.Якубов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда ревматологик касалликлар глобал тиббий ва ижтимоий муаммолардан бири саналади. «...Ҳар куни 30 млн дан ортиқ аҳоли, айниқса, ёши катта ва ёши улуг инсонлар, ностероид яллиғланишга қарши воситалар (НЯҚВ)ни оғриқ қолдирувчи, яллиғланишга қарши ва антиагрегант восита сифатида қабул қиладилар. Бугунги кунда НЯҚВ турли касалликларни даволашда кенг қўлланиладиган энг кўп тарқалган дори воситалари қаторига киради...»¹. Бироқ, турли патологик ҳолатларда НЯҚВнинг шифокор тавсиясисиз кенг қўлланилиши турли ножўя таъсирларнинг ривожланиши билан намоён бўлади. АҚШ, Европа ва Канада статистик маълумотларига кўра «...65 ва ундан юқори ёшдагилар остеоартроз, миалгия, невралгия, умуртқа касалликларида, юрак-қон томир патологияларида, иситмалашда, бош оғриғи ва тиш оғриқларида НЯҚВ ва аспиридан кенг қўламда фойдаланилади. 40 ёшгача 25,4% аҳоли, 66,5% 80 ва ундан юқори ёшдагилар НЯҚВни қабул қиладилар. НЯҚВларни қабул қиладиган беморларда меъда-ичакдан қон кетиш хавфи 3–5 марта, ярагинг ёрилиши 6 марта, меъда-ичак тизими зарарланиши билан боғлиқ асоратлар туфайли ўлим хавфи 8 марта ошади. Маслаҳат поликлиникаларидаги амалиётларда меъда-ичакдан қон кетишнинг асосий сабаби гастродуоденал соҳанинг эрозив-ярали зарарланишлари эканлиги кўрсатилган ва уларнинг яримидан кўпи аспирин, НЯҚВ ва билвосита антикоагулянтлар қабул қилиш сабабли келиб чиққан. НЯҚВни қабул қилиш билан чақирилган гастропатия энг долзарб муаммолардан бири сифатида тан олинган...»². Ҳозирги вақтда НЯҚВ ни қабул қилган беморларда юзага келувчи меъда-ичак тизимининг юқори бўлимлари яралари ва эрозияларини эрта ташҳислаш, даволаш ва олдини олиш масаласининг муҳимлиги ҳеч қандай шубҳа туғдирмайди.

Жаҳонда ностероид яллиғланишга қарши препаратлар таъсири натижасида чақирилган гастропатияларни даволашда цитопротектив терапия турли схемаларининг самарадорлигини баҳолашга йўналтирилган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада каламушларда индометацин билан чақирилган гастропатияда протон помпа ингибиторлари (ППИ), цитопротекторлар ва уларнинг комбинацияларининг меъда шиллиқ тўсиғи ҳолатига таъсирини ва индометацин билан чақирилган гастропатияда меъда шиллиқ тўқимасида NO-ҳосил бўлиш тизими кўрсаткичларига айрим ППИ, цитопротекторлар ва уларнинг комбинациялари таъсирини асослаш алоҳида аҳамият касб этади. Тажрибавий гастропатияда ППИ, цитопротекторлар ва уларнинг бирга қўлланишининг липидлар пероксидацияси ҳолатига таъсир

¹ Ефимов А.Л., Сигуа Б.В., Филоретова Л.П. Острые язвы и эрозии желудочно-кишечного тракта, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: этиология, патогенез, лечебная тактика // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – №1 (57). – С. 198–204; Conaghan P.G. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatology International*. 2012;32(6):1491-1502. doi:10.1007/s00296-011-2263-6.

² Балукова Е.В. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения // Российский медицинский журнал. – 2017. – №10 – С. 697–702.

самарасини таҳлил қилиш ҳамда гастропатияда ППИ, цитопротекторлар ва уларнинг комбинациялари қўлланилганда монооксигеназ тизим (МОТ) ферментлари ҳолатини қиёслаш муҳим роль ўйнайди. Меъданинг шиллик пардаси регенерацияси жараёнларида индометацин билан чақирилган гастропатияда ППИ, цитопротекторлар ва уларнинг комбинациялари таъсири аҳамиятини баҳолаш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, турли яллиғланиш касалликларини камайтиришга қаратилган қатор масалалар ҳал қилиниши зарур бўлган муаммолардан биридир. Бу борада Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирларда «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»³ каби устувор вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар ошқозон ичак тизими касалликлари, гастропатияни камайтириш, ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, замонавий технологияларни қўллаш орқали касаллик асоратларини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПФ-5590-сонли Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3071-сонли Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Кейинги йилларда НЯҚВни хавфсиз қўллаш муаммоси, уларнинг меъда-ичакка ножўя таъсири олдини олиш ва даволашга ҳам алоҳида эътибор берилмоқда (Bhala N. et al., 2013; Angel Lanas et al., 2015; Garg A. et al., 2016; Голованова Е.В., 2017). Замонавий тасаввурларга кўра ЦОГ 1ни ингибирлаш, томирларни

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПФ-5590-сонли Фармони.

кенгайтирувчи простагландинлар синтезининг пасайиши, NO ҳосил бўлиши, микроциркуляция тизими, липидларнинг перекисли оксидланиши, P-450 цитохроми, шиллиқ тўсиқ синтези, бошқарув жараёнлари ва бошқаларнинг бузилиши каби НЯҚВ гастропатияларининг асосий патогенетик механизмлари маълум (Takeuchi K., 2012; Балукова Е.В., 2017). НЯҚВ гастропатиялари патогенезидан келиб чиққан ҳолда бугунги кунгача касалликнинг олдини олиш ва уни даволаш учун иккита синф препаратлари: антисекретор ва цитопротектив воситалар қўлланилади. Омепразол, лансопрозол, эзомепразол каби ППИ гастропатияларни даволашда қўлланиладиган дори воситалари орасида етакчи ўринни эгаллаб, қўллаш учун қулай, самарали ва нисбатан хавфсиздир (Sugano K. et al., 2014; Scheiman J.M. et al., 2015, Fujimori S. et al., 2016, Vaduganathan M. et al., 2016; Singh D.P., 2017). Адабиётларда келтирилган маълумотлар таҳлили кўрсатишича, шу кунга қадар қайси ППИ гастропатияларни даволашда энг самарали ҳисобланади, улар цитопротекция механизмларига бир хил таъсир этадими, деган саволлар очиклигича қолмоқда. Гастропатияларни даволашда ППИ билан бир қаторда мизопростол, де-нол ва сукральфат каби цитопротекторлардан фойдаланилади (Yeomans N. et al., 2001; Schellack N., 2012). E2 простагландиннинг синтетик аналоги бўлмиш мизопростол махсус НЯҚВ гастропатияларининг олдини олиш ва даволаш учун яратилган, бироқ амалиёт ҳамда адабиётларда келтирилган маълумотлар кўрсатишича, самаралилиги жиҳатдан у ППИга нисбатан анча паст, шу билан бирга унинг қўлланилиш доирасини чегараловчи қатор салбий сифатлардан ҳам холи эмас (Mo C. et al., 2015).

Кейинги йилларда адабиётларда Пепсан-Р дори воситасининг қўлланилиши муҳокама қилинмоқда, унинг таъсир механизми иккита асосий модда – гвайзулен ва диметиконнинг таъсири билан боғлиқ (Минушкин О., 2015). Пепсан-Р бевосита цитопротектив таъсирга эга эканлиги маълум бўлиб, бу унинг ўраб олиш ва шиллиқ парда юзасида ҳимоя қобиғини ҳосил қилиш хусусияти билан ифодаланади. Замонавий тиббиёт олимларининг таъкидлашларича, гастродуоденал жароҳатларни даволаш ва уларнинг олдини олишда меъда секрециясини кучли пасайтирувчи воситаларни узок муддатли тайинлашга мутаносиб ва табақалаштирилган ёндашув зарур (Sostek M.V. et al., 2011; Iijima K. et al., 2015; Маев И.В. ва ҳаммуал., 2016).

Ўзбекистонда ревматоид артрит яллиғланишига қарши ностероид терапияда гастро- ва нефропатиянинг патогенетик механизмлари ва аниқланган ўзгаришларнинг коррекция йўллари ишлаб чиқилган (Усманова Ш.Э., 2019), ностероид яллиғланишга қарши препаратлар таъсири натижасида чақирилган гастропатияларни даволашда цитопротектив терапия турли схемаларининг самарадорлиги баҳоланган. НЯҚВ гастропатияларини даволашга тизим даражасида номақбул таъсирга эга бўлмаган комплекс таъсир қилувчи дори воситаларини қўллаш билан амалий тиббиёт эҳтиёжларига жавоб берадиган янгича ёндашувларни тубдан ишлаб чиқиш талаб этилади, бу эса кейинги тадқиқотлар предметиға айланиши керак.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ Ф-А-2018-2 «Ревматологик касалликларда гастропатияни даволаш ва профилактикасида ностероид яллиғланишга қарши воситалар» мавзуси (2006–2016 йй.) доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ностероид яллиғланишга қарши препаратларни қабул қилиш билан чақирилган гастропатияларда меъданинг шиллик пардасидаги агрессив-протектив омилларнинг ўзаро алоқасига айрим протон помпалари ингибиторлари, цитопротекторлар ва уларнинг комбинациялари таъсирини қиёсий баҳолашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

каламушларда индометацин билан чақирилган гастропатияда ППИ, цитопротекторлар ва уларнинг комбинацияларининг меъда шиллик тўсиғи ҳолатига таъсирини қиёсий баҳолаш;

индометацин билан чақирилган гастропатияда меъда шиллик тўқимасида NO-ҳосил бўлиш тизими кўрсаткичларига айрим ППИ, цитопротекторлар ва уларнинг комбинациялари таъсирини баҳолаш;

тажрибавий гастропатияда ППИ, цитопротекторлар ва уларнинг биргаликда қўлланишининг липидлар пероксидацияси (ЛПО) ҳолатига таъсир самарасини таҳлил қилиш;

гастропатияда ППИ, цитопротекторлар ва уларнинг комбинациялари қўлланилганда МОТ ферментлари ҳолатини қиёслаш;

индометацин билан чақирилган гастропатияда меъданинг шиллик пардаси регенерация жараёнларига ППИ, цитопротекторлар ва уларнинг комбинациялари таъсири аҳамиятини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий лабораториясида, индометацинли гастропатия моделида аралаш популяцияли, балоғат ёшига етган соғлом каламушлар олинди. Тажрибалар тана вазни 150–200 грамм бўлган 168 та оқ каламушларда олиб борилди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида тажриба тадқиқотларида эрозив-ярали жароҳатларнинг умумий майдони, шиллик парда суспензиясида эримайдиган гликопротеин (ЭГП) фракциялари, оксипролин фракциялари миқдори, меъда шиллик пардасидаги цитозоль-микросомал фракцияда NO-ҳосил бўлишининг асосий кўрсаткичлари, ЛПО ва МОТ ферментларининг фаоллиги, шунингдек, меъданинг шиллик пардаси материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун ишда биокимёвий, спектрофотометрик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

НЯҚВ гастропатиясида гастродуоденал соҳа шиллик пардаси жароҳатлари ривожланишининг патогенетик механизмларига омепразол ва рабепразол, де-нол, сукральфат ва пепсан-Рнинг таъсири қиёсий исботланган;

ППИдан омепразолнинг шиллик тўсиқ синтезига салбий таъсири, NO-хосил бўлиш жараёнларининг пасайиши, ЛПО тезлашиши ва МОТ ферментлари фаоллиги сусайиши, омепразолдан фарқли равишда рабепразолнинг мазкур механизмларга ижобий таъсири исботланган;

янги цитопротектор пепсан-Рнинг гастропатия ривожланишининг патогенетик механизмларига самарали таъсири, пепсан-Р меъданинг шиллик пардасидаги ЛПО жараёнлари, МОТ ферментлари фаоллигига таъсири бўйича де-нол ва сукральфат каби машҳур цитопротекторлардан анча устунликка эга эканлиги исботланган;

омепразол де-нол ва сукральфат билан бирга қўлланганда гастропатиянинг патогенетик механизмларига омепразолнинг фармакодинамик таъсири ўзгармаганлиги, рабепразол цитопротекторлар билан қўшилганда унинг де-нол ва пепсан-Р билан бирга қўлланилиши мазкур дори воситаларининг энг яхши комбинацияси эканлиги, улар бирга қўлланилганда дори воситаларининг фармакодинамик ўзаро таъсири аддитив синергизм билан намоён бўлиши исботланган;

гастропатиянинг айрим механизмларига таъсири бўйича рабепразолнинг пепсан-Р билан комбинацияси рабепразолнинг де-нол билан бирга қўлланилишига нисбатан ижобий натижага эга бўлиб, ППИ сукральфат билан бирга қўлланилганда эса ППИнинг фармакодинамик таъсири ўзгармаганлиги асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

НЯҚВ гастропатиясида айрим ППИ, цитопротекторлар ва уларнинг комбинацияларининг гастродуоденал соҳа шиллик пардаси жароҳатларининг патогенетик механизмларига таъсирининг ўзига хос хусусиятлари ҳақидаги амалий билимлар баҳоланган;

НЯҚВ гастропатиясида рабепразол, де-нол ва пепсан-Рни қўллаш зарур эканлиги асосланган;

тадқиқот жараёнида НЯҚВ гастропатиясини даволашнинг айрим схемаларини қўллаш кутилган натижани бермаслиги (омепразол цитопротекция механизмларига салбий таъсир кўрсатади, сукральфат эса умуман таъсир қилмайди) исботланган;

ППИнинг цитопротекторлар билан биргаликда қўлланилиши натижасида гастропатияни даволашда рабепразолнинг де-нол ва пепсан-Р билан комбинирланган схемаларини энг самарали даволаш усули сифатида тавсия этиш ишлаб чиқилган;

олинган натижаларнинг жорий этилиши асоратлар ривожланишининг олдини олиш ва ҳаёт сифатини яхшилаш мақсадида НЯҚВ гастропатиясини даволашнинг мақбул схемасидан фойдаланиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада тажриба ҳайвонлари ва беморлар танланганлиги, тадқиқотларда замонавий, бири иккинчисини тўлдирувчи биокимёвий, спектрофотометрик ва статистик усулларнинг қўлланилганлиги, ностероид

яллиғланишга қарши препаратлар таъсири натижасида чақирилган гастропатияларни даволашда цитопротектив терапия турли схемаларининг самарадорлигини баҳолашнинг ўзига хослиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг назарий аҳамияти тажрибавий гастропатияда ППИ, цитопротекторлар ва уларнинг комбинацияларининг гастродуоденал соҳа шиллиқ пардаси жароҳатининг патогенетик механизмларига қиёсий таъсирини баҳолашни ҳисобга олган ҳолда НЯҚВ гастропатиясини даволаш ҳамда пепсан-Рнинг ЛПО жараёнлари, меъда шиллиқ пардасидаги МОТ ферментларининг фаоллигига таъсири бўйича де-нол ва сукральфат каби машҳур цитопротекторлардан сезиларли устунлигини баҳолаш механизмлари, шунингдек, НЯҚВ гастропатиясини даволашнинг мақбул алгоритми ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ППИ ва цитопротекторлар хужайра ҳимояси жараёнларига турлича таъсир кўрсатганлиги, омепразол, де-нол ва сукральфатнинг қўлланилиши НЯҚВ гастропатияси ривожланишининг асосий патогенетик механизмларига сезиларли таъсир кўрсатмаганлиги, айрим ҳолларда эса омепразолнинг қабул қилиниши шиллиқ тўсиқ синтезини пасайтирганлиги ва МОТ фаоллигини сусайтирганлиги, шиллиқ тўсиқ ҳолати, меъданинг шиллиқ тўқимасидаги МОТ фаолияти, NO-ҳосил бўлиши, ЛПО ва регенератор жараёнларга ижобий таъсир этувчи мақбул даволаш схемаси ППИ ва цитопротекторлар, хусусан, рабепразол, де-нол ва пепсан-Рнинг биргаликда қўлланилиши эканлиги исботланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ностероид яллиғланишга қарши препаратлар таъсири натижасида чақирилган гастропатияларни даволашда цитопротектив терапия турли схемаларининг самарадорлигини баҳолаш бўйича олинган натижалар асосида:

«Ностероид яллиғланишга қарши препаратлар қабул қилиш натижасида чақирилган гастропатияларни даволашда цитопротектив терапия турли схемаларининг самарадорлиги» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 5 сентябрдаги 8н-р/343-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома гастропатия билан касалланган беморларда касалликни ташхислаш, даволаш ва унинг олдини олишга қаратилган анъанавий экспериментал ташхислаш моделини яратиш ва касалликни даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган.

Ностероид яллиғланишга қарши препаратлар таъсири натижасида чақирилган гастропатияларни даволашда цитопротектив терапия турли схемаларининг самарадорлигини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий маркази ва Тошкент фармацевтика институтининг фундаментал ва ишлаб чиқариш амалиётига

тадқиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 18 июлдаги 8н-з/133-сонли маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши гастропатияларни даволашда цитопротектив терапия турли схемаларининг беморлар, шунингдек, тажриба ҳайвонларида НЯҚВ моделини яратиш ва ППИ билан цитопротектив терапия самарадорлигини ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокомадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, етти боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 110 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Ностероид яллиғланишга қарши препаратларни қабул қилиш билан чақирилган гастропатияни даволашнинг замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида дунёда НЯҚВ гастропатияси муаммосининг замонавий ҳолати таҳлил қилинган, шиллик тўсиқ тизими ва меъданинг регенератор функцияси ҳолатига алоҳида урғу берган ҳолда хавф омиллари ва гастропатия патогенезининг асосий бўғинларини ўрганиш натижалари, ППИ, цитопротекторлар, H2-блокаторлар гуруҳига кирувчи турли препаратларни қўллаш билан НЯҚВ гастропатиясининг олдини олиш ва уни даволаш бўйича кенг кўламли тадқиқот натижалари шарҳи таҳлил қилинган, мавжуд ташхислаш, даволаш ва профилактика усулларининг афзаллиги ва камчиликлари, шунингдек, мазкур муаммонинг ҳал этилмаган ёки аниқлаштирилиши лозим бўлган жиҳатлари ёритилган.

Диссертациянинг «**Ностероид яллиғланишга қарши препаратларни қабул қилиш билан чақирилган гастропатияни даволаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқ қилинган тажриба материалининг умумий тавсифи берилган, тадқиқот усуллари баён этилган.

Тажрибалар тана вазни 150–200 грамм бўлган 168 та оқ каламушда ўтказилди. Биокимёвий текширувлар 14 та ҳайвон гуруҳларида амалга оширилди: 1-гуруҳ – интакт; 2- гуруҳ – индометацинли гастропатия (ИГ)ли ҳайвонлар; 3-гуруҳ – 10 кун давомида дистилланган сув қабул қилган ИГ чақирилган ҳайвонлар (даволанмаган); 4-гуруҳ – 10 кун давомида омепразол қабул қилган ИГ чақирилган ҳайвонлар; 5-гуруҳ – 10 кун давомида рабепразол қабул қилган ИГ чақирилган ҳайвонлар; 6-гуруҳ – ИГ чақирилган ҳайвонлар + де-нол, 10 кун давомида; 7-гуруҳ – ИГ чақирилган ҳайвонлар + сукральфат, 10 кун; 8-гуруҳ – ИГ чақирилган ҳайвонлар + пепсан-Р, 10 кун; 9-гуруҳ – ИГ чақирилган ҳайвонлар + омепразол+де-нол, 10 кун; 10-гуруҳ – ИГ чақирилган ҳайвонлар + омепразол + сукральфат, 10 кун; 11-гуруҳ – ИГ чақирилган ҳайвонлар + омепразол + пепсан-Р, 10 кун; 12-гуруҳ – ИГ чақирилган ҳайвонлар + рабепразол + де-нол, 10 кун; 13-гуруҳ – ИГ чақирилган ҳайвонлар + рабепразол + сукральфат, 10 кун; 14-гуруҳ – ИГ чақирилган ҳайвонлар + рабепразол + пепсан-Р, 10 кун. Ҳар бир гуруҳдаги ҳайвонлар сони 6 тани ташкил этди.

НЯҚВ гастропатияси индометацинни 2,5 мг/кг дозада перорал юбориш йўли билан чақирилди. Препаратлар сувли суспензия кўринишида куйидаги дозировкада *per os* юборилди: омепразол 50 мг/кг, рабепразол 5 мг/кг, де-нол 10 мг/кг, сукральфат 400 мг/кг, пепсан-Р 1500 мг/кг. Тажриба тадқиқотларида эрозив-ярали жароҳатларнинг умумий майдони ўлчанди, шиллиқ парда суспензияларда эримайдиган гликопротеин фракциялари миқдори аниқланди. Мазкур тадқиқотларни ўтказиш учун ҳайвонлар эфир наркози остида декапитация йўли билан жонсизлантирилди.

Шиллиқ тўсиқ ҳолати шиллиқ парда суспензиясида ЭГП фракциялари миқдорини аниқлаш йўли билан ўрганилди. Суспензияда сиал кислота миқдори Л.И.Линевик усулида (1962) аниқланди. Шиллиқ парда суспензиясидаги фукоза П.Д.Рабинович ва ҳаммуал. (1973) усулида ўрганилди. Умумий оксил миқдори О.Н.Lowry ва ҳаммуал. усулида аниқланди ва мл суспензияга мг ҳисобида ифодаланди. Шиллиқ тўқимадаги NO шиллиқ гомогенатнинг чўкма усти фракцияларидаги нитратларда нитрит маҳсулотларини аниқлаш йўли билан ўрганилди. NO-синтаза – НАДФН диафораза ферменти маркерининг фаоллиги А.С.Комарин ва ҳаммуал. модификацияси билан (2001) V. Т. Нора усулида аниқланди. Ишда ЛПО ҳолати ЛПОнинг охириги маҳсулоти бўлмиш малон диальдегиди (МДА) миқдори ва антиоксидант тизим (АОТ) ферментлари – каталаза ва супер-оксиддисмутаза (СОД) фаоллигини аниқлаш йўли билан баҳоланди. Чўкма усти МДА миқдори Л.И.Андреева ва ҳаммуал. (1988), каталаза М.А.Королюк ва ҳаммуал. (1988) усулида аниқланди. Меъда шиллиқ пардасидаги МОТ ҳолати амидопирин-N-деметилаза ва анилин гидроксилаза фаоллигини аниқлаш йўли билан ўрганилди. Амидопирин-N-деметилаза фаоллиги ҳамда анилин гидроксилаза фаоллиги А.И.Арчаков усулида аниқланди. Натижалар нмоль/мин/мг оксил билан ифодаланди. Меъданинг шиллиқ тўқимаси

суспензиясидаги оксипролин фракцияси миқдори Т.К.Осадчук ва ҳаммуал. усулида аниқланди (1982).

Олинган тажриба материалларига стандарт Microsoft Excel дастурий пакетидан фойдаланган холда Стьюдент t-мезони ёрдамида ишлов берилди. Фарқлар $P < 0,05$ да аҳамиятли деб топилди.

Диссертациянинг «**Индометацин билан чақирилган гастропатияда айрим протон помпа ингибиторлари, цитопротекторлар ва уларнинг комбинацияларининг меъда шиллиқ тўсиғи ҳолатига таъсирини ўрганиш**» деб номланган учинчи бобида омепразол, рабепразол, цитопротекторлар – де-нол, сукральфат, пепсан-Р ва уларнинг комбинацияларини цитохимоянинг асосий омили ҳисобланмиш меъданинг шиллиқ тўсиғи ҳолатига таъсирини ўрганиш бўйича тажриба тадқиқотлари маълумотлари келтирилган.

Олинган маълумотларга кўра каламушлардаги индометацин билан чақирилган гастропатияларда индометацин шиллиқ тўсиқ ва унинг таркибий қисми ЭГП синтезини сезиларли пасайтиради. Мазкур гуруҳ хайвонларида меъда шиллиқ пардаси суспензиясида сиал кислотаси ва фукозанинг деярли 3 марта, умумий оксил миқдорининг эса 1,5 мартадан ортиқ камайиши кузатилди. Омепразол қўлланилганда унинг ЭГП синтезини сусайтириши аниқланди. Мазкур гуруҳда сиал кислота, фукоза ва умумий оксилнинг даволанмаган (ИГ+ Н₂О) гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 40,6%, 39,0% ва 27,4% камайиши кузатилди. Рабепразол қўлланилганда бирмунча бошқачароқ характердаги ўзгаришлар қайд этилди.

Тадқиқот натижалари препаратнинг ЭГП синтезига рағбатлантирувчи таъсир этишини кўрсатди ва бу сиал кислотанинг 62,2%, фукозанинг 106,9% ва умумий оксил миқдорининг 35,7% ошиши билан тавсифланди. Шунга ўхшаш натижалар ИГни де-нол билан даволанганда олинди. Мазкур гуруҳда ўтказилган даволаш натижасида даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан сиал кислота миқдори 87,8%, фукоза 94,9%, умумий оксил эса 40,7% га ошди (1-расм).

Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, омепразол ва де-нолнинг биргаликда қўлланилишида де-нолнинг рағбатлантирувчи таъсири деярли намоён бўлмайди. Олинган натижалар фақат омепразол билан даволанган хайвонлар гуруҳи кўрсаткичларидан деярли фарқ қилмади. Омепразолнинг фармакодинамик таъсири у сукральфат билан бирга қўлланганда ҳам ўзгармади.

Сукральфат билан даволанган хайвонлар гуруҳида сиал кислота, фукоза миқдорининг бир мунча ошиши, умумий оксил миқдорининг пасайиши кузатилди, бироқ мазкур натижалар даволанмаган гуруҳ натижаларига нисбатан ишончсиз фарқ қилди. Пепсан-Р билан даволаш препаратнинг рағбатлантирувчи таъсири билан тавсифланиб, бунда сиал кислота 50,6%, фукоза 79,8% ва умумий оксил миқдори 30,5% га ошди. Шундай қилиб, ИГни даволашда шиллиқ тўсиқ синтезини омепразол пасайтиради,

рабепразол, де-нол ва пепсан-Р рағбатлантиради, сукральфат эса шиллик тўсиқ синтезига таъсир кўрсатмайди.



О – омепразол, Д – де-нол, С – сукральфат, П – пепсан-Р;

* – $P < 0,05$ монотерапия билан даволанган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан

1-расм. Индометацин билан чақирилган гастропатияда омепразолнинг айрим цитопротекторлар билан биргаликда қўлланилишининг меъда шиллик тўқимасидаги ЭГПлар фракцияси миқдорига таъсири

Монотерапия ўтказилганда олинган натижаларни ҳисобга олган ҳолда ПШИнинг цитопротекторлар билан комбинирланган даволаш усулини қўллаш самарадорлигини ўрганиш алоҳида қизиқиш уйғотди. Омепразол ва пепсан-Рнинг комбинацияланган гуруҳида фақат омепразол билан даволанган гуруҳга нисбатан сиал кислота 58,0%, фукоза 39% ва умумий оксил миқдори 26,0% га ошди. Бунда фақат сиал кислота ва фукоза миқдоригина ишончли кўпайди, химоя тўсиғини рағбатлантириш нуқтаи-назаридан цитопротекторларнинг рабепразол билан комбинацияси энг яхши ҳисобланди.

ИГни рабепразол ва де-нол билан биргаликда даволашда фармакодинамик ўзаро таъсир синергизми кузатилди. Мазкур гуруҳда даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан сиал кислота 109,4%, фукоза 188,5%, умумий оксил миқдори 56,0% га ошди. Фақат рабепразол билан даволанганда ЭГП фракцияларининг ошиши мос ҳолда 62,2%, 106,9% ва 35,7% ни ташкил этди ($P < 0,05$). Рабепразолнинг пепсан-Р билан биргаликда қўлланилиши яхшироқ самара берди. Мазкур гуруҳда дори воситаларининг фармакодинамик синергизми де-нол билан омепразол биргаликда қўлланган гуруҳга нисбатан анча аҳамиятли бўлди. Даволанмаган гуруҳга нисбатан сиал кислота 156,7%, фукоза 229,3%, умумий оксил 62,5% га ошди. Ушбу натижалар фақат рабепразол билан монотерапия ўтказилган гуруҳ натижаларига нисбатан анча юқори бўлди (1-жадвал).

Шундай қилиб, омепразол де-нол, сукральфат ва пепсан-Р билан бирга қўлланилганда омепразолнинг шиллик тўсиқ синтезига ингибирловчи

таъсири деярли ўзгармайди. Рабепразол де-нол ва пепсан-Р билан биргаликда қўлланилганда препаратларнинг рағбатлантирувчи фармакодинамик таъсири аддитив синергизм кўринишида ошади, рабепразолнинг сукральфат билан комбинациясида эса рабепразолнинг фармакодинамик таъсири ўзгармайди.

1-жадвал

Индометацин билан чақирилган гастропатияда омепразол ва рабепразолнинг айрим цитопротекторлар билан биргаликда қўлланилишининг меъда шиллик тўқимасидаги ЭГП фракцияси миқдorigа таъсири

| Ҳайвон гуруҳлари | Сиал кислотаси (мкг/мл) | Фукоза (мкг/мл) | Умумий оқсил (мкг/мл) |
|------------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------------|
| ИГ + Н ₂ О | 1,48±0,10 | 2,18±0,15 | 10,12±0,79 |
| ИГ + омепразол + де-нол | 0,91±0,07* | 1,24±0,11* | 7,53±0,60* |
| ИГ + омепразол + сукральфат | 0,80±0,06* | 1,15±0,12* | 6,89±0,42* |
| ИГ + омепразол + пепсан-Р | 1,32±0,11 | 1,85±0,14 | 9,26±0,72 |
| ИГ + рабепразол + де-нол | 3,10±0,18* | 6,29±0,26* | 15,80±0,55* |
| ИГ + рабепразол + сукральфат | 2,54±0,18* | 4,37±0,23* | 14,12±0,85* |
| ИГ + рабепразол + пепсан-Р | 3,80±0,29* | 7,18±0,58* | 16,45±0,96* |

Изоҳ: * P<0,05 даволанмаган гуруҳ кўрсаткичига нисбатан

Диссертациянинг «**Индометацин билан чақирилган гастропатияда айрим протон помпа ингибиторлари, цитопротекторлар ва уларнинг комбинациясининг меъда шиллик тўқимасида азот оксиди синтези кўрсаткичларига таъсирини баҳолаш**» деб номланган тўртинчи бобида индометацин билан чақирилган гастропатияда ППИ ва цитопротекторларнинг меъда шиллик тўқимасидаги азот оксиди синтези кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш бўйича олинган малумотлар натижалари тақдим этилган. Азот оксидини гастродуоденал соҳа шиллик пардасини ҳимояловчи энг муҳим омиллар қаторига киритиш лозим. Унинг самараси шиллик парданинг қон билан таъминланишига таъсир этиши билан ифодаланади, бунда NO синтаза блокадаси шиллик парда томирларида қон оқишини кескин камайтиради. Қайд этиб ўтиш лозимки, индометациннинг гастродуоденал соҳа шиллик пардасига жароҳатловчи таъсир механизмларидан бири препаратнинг НАДФ-Н диафораза фаоллигига салбий таъсири билан тушунтирилади. ИГ гуруҳларида NO маҳсулотлари миқдорининг 2 мартадан ортиқ ва НАДФ-Н диафораза (NO синтаза) фаоллигининг деярли 2,5 марта пасайганлиги кузатилди. Даволанмаган гуруҳда (Н₂О) мазкур ўзгаришлар сақланиб қолди. Омепразол билан даволанган ҳайвонлар гуруҳида препаратнинг NO-ҳосил бўлиши жараёнларига ингибирловчи таъсири қайд этилиб, бу даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан NO маҳсулотларининг 36,5%, фермент фаоллигининг 41,7% пасайиши билан намоён бўлди.

Каламушларни рабепразол, де-нол ва пепсан-Р билан даволаш дори воситаларининг рағбатлантирувчи таъсири билан тавсифланди. Рабепразол қўлланилганда NO маҳсулотлари миқдори 37,9%, фермент фаоллиги эса 49,1% га ошди. Де-нол ва пепсан-Р қўлланилганда ўхшаш натижалар олинди (2-жадвал).

Индометацин билан чақирилган гастропатияда омепразол ва рабепразолнинг айрим цитопротекторлар билан бирга қўлланилишининг меъда шиллик тўқимасида NO синтези кўрсаткичларига таъсири

| Ҳайвон гуруҳлари | NO маҳсулотлари (мкмоль/мг оқсил) | P | НАДФ-Н диафораза (нмоль/мин /мг оқсил) | P |
|------------------------------|-----------------------------------|--------|--|--------|
| ИГ + H ₂ O | 6,49±0,48 | | 8,31±0,61 | |
| ИГ + омепразол + де-нол | 5,20±0,47 | >0,05 | 6,42±0,65 | <0,05 |
| ИГ + омепразол + сукральфат | 3,90±0,32 | <0,001 | 5,11±0,47 | <0,001 |
| ИГ + омепразол + пепсан-Р | 6,56±0,55 | >0,05 | 9,62±0,75 | >0,05 |
| ИГ + рабепразол + де-нол | 11,72±0,99 | <0,001 | 16,49±0,98 | <0,001 |
| ИГ + рабепразол + сукральфат | 9,12±0,68 | <0,01 | 11,97±1,10 | <0,01 |
| ИГ + рабепразол + пепсан-Р | 13,82±1,17 | <0,001 | 19,24±0,96 | <0,001 |

Изоҳ: P – даволанмаган гуруҳ кўрсаткичига нисбатан ишончлилик

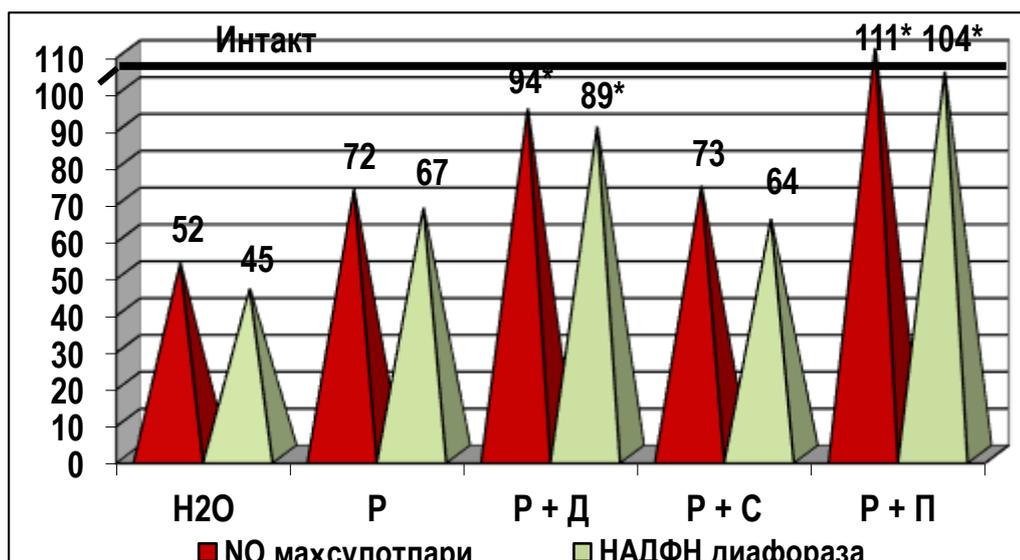
Сукральфат билан даволанган ҳайвонларда олинган натижалар даволанмаган гуруҳ натижаларидан ишончсиз фарқ қилди ($P < 0,05$). Шундай қилиб, омепразолнинг ИГда шиллик тўқимасида синтезига сусайтирувчи таъсир механизмларидан бири унинг NO-ҳосил бўлиш жараёнларига ингибирловчи таъсири ҳисобланади. Сукральфат мазкур механизмларга таъсир этмайди. Рабепразол, де-нол ва пепсан-Р ИГда меъда шиллик тўқимасида NO синтезини бир хилда рағбатлантиради.

Омепразолнинг де-нол билан бирга қўлланилиши даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан NO маҳсулотлари ва НАДФ-Н диафораза фаоллиги кўрсаткичларининг мос равишда 19,9% ва 22,8% ишончли пасайиши билан тавсифланди. Мазкур кўрсаткичлар омепразол ва сукральфат қўлланилган гуруҳда ҳам ишончли паст бўлди. Ушбу гуруҳларда олинган натижалар фақатгина омепразол билан даволанган гуруҳ натижаларидан фарқ қилмади. Омепразолнинг пепсан-Р билан биргаликда қўлланилиши янада самаралироқ бўлди. Мазкур гуруҳда фақат омепразол билан даволанган гуруҳга нисбатан NO миқдори 59,2%, НАДФ-Н диафораза фаоллиги эса 98,3% га ошди.

Фармакодинамик таъсирнинг потенцирланиши рабепразолнинг де-нол ва пепсан-Р билан комбинацияларида кузатилди. Рабепразолнинг де-нол билан комбинацияланган гуруҳида даволанмаган гуруҳга нисбатан NO маҳсулотлари миқдори 80,5%, фермент фаоллиги эса 98,4% га кўтарилди. Ушбу кўрсаткичлар рабепразол билан ўтказилган монотерапияли гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 30,9% ва 33,1% юқори бўлди (2-расм).

Рабепразол пепсан-Р билан биргаликда қўлланганда унинг фармакодинамик таъсир янада кучлироқ ошганлиги кузатилди. Мазкур гуруҳда биз ўрганаётган кўрсаткичлар фақатгина рабепразол қўлланилган гуруҳ натижаларига нисбатан 54,4% ва 55,3% юқори бўлди. Сукральфат

билан бирга қўлланганда рабепразолнинг фармакодинамик таъсири ўзгармади.



* – монотерапия гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (* - $P < 0,05$)

2-расм. Индометацин билан чақирилган гастропатияда рабепразолнинг цитопротекторлар билан бирга қўлланилишининг меъда шиллик тўқимасида NO-ҳосил бўлиш кўрсаткичларига таъсири

Шундай қилиб омепразол де-нол ва сукральфат билан, рабепразол сукральфат билан бирга қўлланганда омепразол ва рабепразолнинг NO-ҳосил бўлиш тизимига фармакодинамик таъсири ўзгармайди. Меъданинг шиллик тўқимасида NO-ҳосил бўлишини рағбатлантириш учун рабепразолнинг пепсан-Р билан ва рабепразолнинг де-нол билан бирга қўлланилиши янада самаралироқ бўлиб, шу билан бирга омепразолнинг пепсан-Р билан бирга қўлланилиши камроқ самарага эга.

Диссертациянинг «**Индометацин билан чақирилган гастропатияда омепразол, рабепрозол, де-нол, сукральфат, Р-пепсан ва уларнинг комбинацияларининг меъда шиллик тўқимасидаги липидлар пероксидацияси жараёнларига таъсири самарасини қиёсий баҳолаш**» деб номланган бешинчи бобида ППИ, цитопротекторлар ва уларнинг комбинацияларини қўллаш билан даволаш фониди НЯҚВ гастропатияларида ЛПО жараёнларини ўрганиш натижалари баён этилган. Тадқиқотларимизнинг кўрсатишича, ИГда ЛПО сезиларли кучаяди, ЛПО нинг охириги махсулоти – малонли диальдегиди (МДА) миқдори уч марта ошади. Бунда интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан каталаза ферментининг фаоллиги 2,3 мартадан зиёд, СОД фаоллиги эса 2,5 мартадан кўпроқ пасайди.

Омепразол билан даволашда препаратнинг прооксидант фармакодинамик таъсирини қайд этдик. Меъданинг шиллик пардасида даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан МДА миқдори 30,0%, каталаза фаоллиги 19,0% га ошди ($P > 0,05$), СОД эса 15,3% га пасайди ($P < 0,05$). Биз ўрганган бошқа дори воситалари антиоксидант таъсир

кўрсатди. Рабепразол қўлланган гуруҳда МДА 24,5%, каталаза ва СОД фаоллиги мос равишда 33,4% ва 51,0% га ошди.

Де-нол кучлироқ таъсирга эга бўлди, мазкур гуруҳда МДА 38,3% га пасайди, каталаза фаоллиги 52,7%, СОД 75,9% га ошди. Олинган натижалар сукральфат қўлланган гуруҳда рабепразол билан даволанган гуруҳ кўрсаткичларига ўхшаш бўлди. Пепсан-Р билан даволаганда янада кучлироқ антиоксидант таъсир қайд этилди. Мазкур гуруҳда даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан МДА миқдори 50,0% га пасайди, каталаза ва СОД фаоллиги эса мос равишда 90,3% ва 122,3% га ошди.

Шундай қилиб омепразол индометацинли гастропатияда меъданинг шиллик тўқимасида липидларнинг пероксидацияси жараёнларига прооксидант таъсир кўрсатади. Рабепразол, де-нол, сукральфат ва пепсан-Р антиоксидант таъсирга эга. Бунда рабепразол ва сукральфат бир хил таъсир кўрсатиб, де-нол ва пепсан-Рдан кучсизроқдир. Антиоксидант таъсири бўйича пепсан-Р де-нолдан устунлик қилади.

Индометацин билан чақирилган гастропатияда омепразол ва рабепразолнинг цитопротекторлар билан бирга қўлланилишининг меъда шиллик тўқимасида липидлар пероксидацияси кўрсаткичларига таъсири 3-жадвалда келтирилган. Жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, омепразол де-нол ва сукральфат билан биргаликда қўлланганда уларнинг антиоксидант таъсири намоён бўлмайди, омепразолнинг прооксидант таъсири эса сақланади. Мазкур гуруҳларда олинган натижалар омепразол билан монотерапия ўтказилган гуруҳ натижаларидан деярли фарқ қилмади.

Омепразол пепсан-Р билан биргаликда қўлланганда пепсан-Рнинг антиоксидант таъсири устунлик қилиши кузатилди. Мазкур гуруҳда МДА миқдори даволанмаган гуруҳ ва фақат омепразол билан даволанган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли паст бўлди. Шунингдек, каталаза ва СОД фаоллигининг ишончли ошиши кузатилди.

3-жадвал

Индометацин билан чақирилган гастропатияда омепразол ва рабепразолнинг цитопротекторлар билан бирга қўлланилишининг меъда шиллик тўқимасида липидлар пероксидацияси кўрсаткичларига таъсири

| Ҳайвон гуруҳлари | МДА (мг оқсилга нмоль) | Каталаза (мкат/мин/мг оқсил) | СОД (ШБ/мин/мг оқсил) |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| ИГ + Н ₂ О | 10,19±0,69 | 29,81±0,77 | 85,64±3,36 |
| ИГ + омепрозол + де-нол | 12,41±1,15 | 30,16±2,95 | 69,30±4,26** |
| ИГ + омепразол + сукральфат | 13,89±1,38* | 29,35±3,15 | 74,54±5,47 |
| ИГ + омепразол + пепсан-Р | 7,36±0,77** | 40,28±3,86** | 136,18±6,97*** |
| ИГ + рабепразол + де-нол | 4,53±0,54*** | 61,12±4,35*** | 197,20±13,31*** |
| ИГ + рабепразол + сукральфат | 6,95±0,62** | 45,18±3,53*** | 124,75±8,51*** |
| ИГ + рабепразол + пепсан-Р | 2,99±0,26*** | 70,73±5,39*** | 232,57±13,41*** |

Изоҳ: * - P<0,05 даволанмаган гуруҳ кўрсаткичига нисбатан

Рабепразолнинг де-нол билан комбинациясида даволанмаган гуруҳ кўрсаткичига нисбатан МДА миқдори 55,4% га камайди, каталаза ва СОД фаоллиги эса мос равишда 105,0% ва 130,3% га ошди, рабепразол билан ўтказилган монотерапияда эса мазкур ўзгаришлар мос равишда 24,5% ва 33,4%, 51,0%ни ташкил этди. Фармакодинамик таъсир синергизми рабепразолнинг сукральфат билан комбинациясида ҳам кузатилди, бироқ мазкур таъсир рабепразолнинг де-нол ва пепсан-Р билан комбинациясидаги натижага нисбатан кучсизроқ бўлди. Рабепразол пепсан-Р билан биргаликда қўлланганда энг яхши натижаларга эришилди. Олинган натижалар рабепразолнинг де-нол билан комбинацияланган гуруҳидаги кўрсаткичлардан устунлик қилди. Мазкур гуруҳда даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан МДА миқдори 70,7% га камайди, каталаза фаоллиги 137,3%, СОД эса 171,5% га ошди.

Шундай қилиб омепразол де-нол ва сукральфат билан биргаликда қўлланганда препаратларнинг фармакодинамик ўзаро таъсири де-нол ва сукральфатнинг антиоксидант таъсирисиз антагонизм кўринишида намоён бўлади. Рабепразол цитопротекторлар билан бирга қўлланганда дори воситаларининг антиоксидант таъсири потенцирланади. ЛПОни коррекциялашда рабепразолнинг пепсан-Р билан комбинацияси – энг яхши, рабепразолнинг де-нол ва сукральфат билан комбинацияси – яхшироқ, омепразолнинг пепсан-Р билан комбинацияси – паст самарали, омепразолнинг де-нол ва сукральфат билан комбинацияси – самарасиз ҳисобланади.

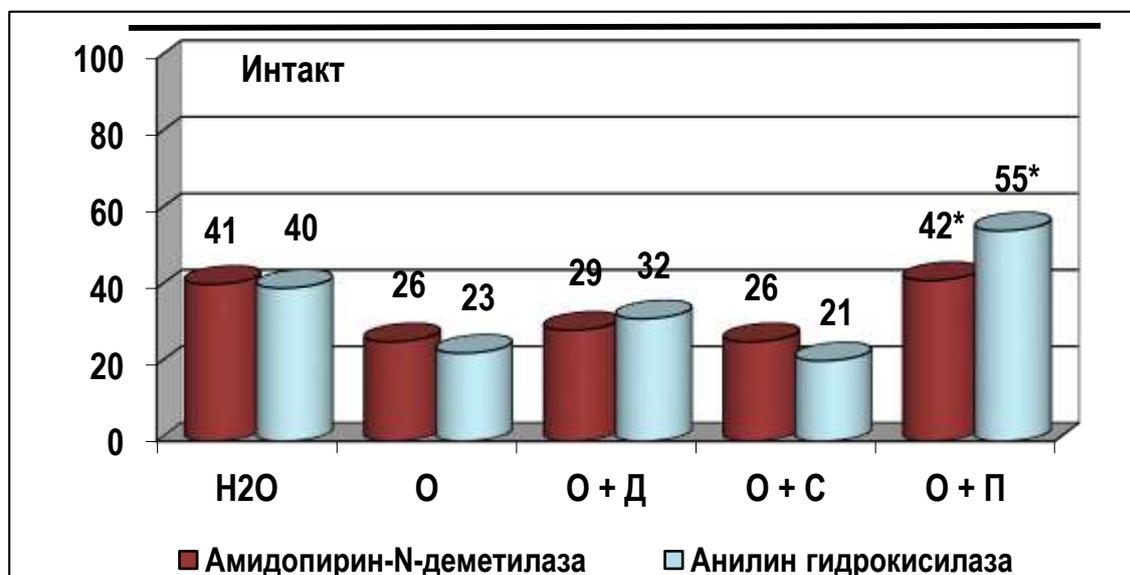
Диссертациянинг **«Индометацин билан чақирилган гастропатияда омепразол, рабепрозол, де-нол, сукральфат, пепсан-Р ва уларнинг комбинациялари қўлланганда меъда шиллик тўқимасидаги монооксигеназ фермент тизими ҳолати»** деб номланган олтинчи бобида ИГ да айрим ПШИ ва цитопротекторларнинг меъда шиллик тўқимасидаги МОТ ферментлар фаоллигига таъсирини ўрганиш бўйича олинган маълумотлар тақдим этилган.

Қайд этиш лозимки, ИГ МОТ ферментлари фаоллигининг сезиларли даражада пасайиши билан бирга кечади. ИГли хайвонлар гуруҳида интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан амидопирин-N-деметилаза фаоллигининг 2,5 мартадан зиёд, анилин гидроксилаза фаоллигининг эса 2,9 марта пасайиши кузатилди. Омепразол қўлланган гуруҳда препаратнинг ингибирловчи таъсири қайд этилди. Ҳар иккала ферментларнинг фаоллиги даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 35,5% ва 43,3% га пасайди. Рабепразол қўлланган гуруҳда ферментларнинг фаоллиги мос равишда 34,8% ва 56,7% га ошди. Де-нол ҳам индуктив таъсир кўрсатди. Препарат билан даволанганда ферментлар фаоллиги 46,7% ва 89,2% га ошди. Сукральфат билан даволаганда ферментлар фаоллиги бирмунча ошди, бироқ натижалар ишончсиз бўлди.

Цитопротекторлар орасида пепсан-Р кучлироқ индуктив таъсир кўрсатди. Мазкур гуруҳда ўтказилган даво натижасида амидопирин-N-деметилаза фаоллиги 70,9%, анилин гидроксилаз фаоллиги эса 129,7% га ошди.

Омепразолнинг де-нол ва сукральфат билан бирга қўлланилиши МОТни коррекциялашда самара бермайди. Омепразол ва де-нол бирга қўлланган гуруҳда даволанмаган гуруҳ кўрсаткичига нисбатан амидопирин-N-

деметилаза фаоллиги 29,1%, анилин гидроксилаза фаоллиги эса 19,0% га пасайган, фақат омепразол билан даволанган гуруҳ кўрсаткичларидан ишончсиз фарқ қилди. Омепразолнинг пепсан-Р билан бирга қўлланишида фармакодинамик ўзаро таъсир синергизми қайд этилди. Олинган натижалар омепразол билан ўтказилган монотерапия натижаларига нисбатан ишончли юқори бўлди (3-расм).



* – монотерапия гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (* - P<0,05)

3-расм. Индометацин билан чақирилган гастропатияда омепразолнинг цитопротекторлар билан бирга қўлланилишининг меъда шиллик тўқимасидаги МОТ ферментлари фаоллигига таъсири

Рабепразол цитопротекторлар билан биргаликда қўлланганда рабепразол + де-нол ва рабепразол + пепсан-Р комбинацияларида фармакодинамик синергизм аниқланди. Олинган натижалар даволанмаган гуруҳ ва фақатгина рабепразол билан даволанган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли юқори бўлди. Рабепразол сукральфат билан биргаликда қўлланганда унинг фармакодинамик таъсири ўзгармади. МОТнинг энг кучли индукцияси рабепразол пепсан-Р билан биргаликда қўлланганда кузатилди.

Қайд этиб ўтиш лозимки, ИГ МОТ ферментлари фаоллигининг сезиларли пасайиши билан бирга кечди. ИГли ҳайвонлар гуруҳида интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан амидопирин-N-деметилаза фаоллигининг 2,5 баробардан зиёд, анилин гидроксилаза миқдорининг 2,9 баробар пасайиши қайд этилди.

Омепразол қўлланган гуруҳда препаратнинг ингибирловчи таъсири кузатилди. Ҳар иккала фермент фаоллиги даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 35,5% ва 43,3% га пасайди. Рабепразол қўлланган гуруҳда ферментлар фаоллиги мос равишда 34,8% ва 56,7% га ошди. Де-нол ҳам индуктив таъсир кўрсатди. Де-нол билан даволанган гуруҳда ферментлар фаоллиги 46,7% ва 89,2% га ошди. Сукральфат билан даволашда ферментлар фаоллигининг бир мунча ошиши кузатилди, бироқ ушбу натижалар ишончсиз бўлди.

Цитопротекторлар орасида пепсан-Р кучлироқ индуктив таъсирга эга бўлди. Мазкур гуруҳда ўтказилган терапия натижасида амидопирин-N-деметилаза фаоллиги 70,9%, анилин гидроксилаза фаоллиги эса 129,7% га кўтарилди.

Шундай қилиб, ИГни даволашда рабепразол, де-нол ва пепсан-Р меъданинг шиллик қаватида МОТга индуктив таъсир кўрсатади. Индуктив самараси бўйича пепсан-Р де-нол ва рабепразолдан устунлик қилади. Сукральфат МОТ фаоллигига таъсир кўрсатмайди, омепразол эса унинг фаоллигини пасайтиради.

Олинган натижаларда омепразол ва рабепразолнинг цитопротекторлар билан бирга қўлланилишининг меъда шиллик тўқимасидаги МОТ ферментлари фаоллигига таъсири ўрганилган. Омепразолнинг де-нол ва сукральфат билан биргаликда қўлланилиши МОТни коррекциялашда самара бермайди. Омепразол + де-нол гуруҳида даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан амидопирин-N-деметилаза фаоллиги 29,1%, анилин гидроксилаза фаоллиги эса 19,0% пастлигича қолди ва фақат омепразол билан даволанган гуруҳ кўрсаткичларидан ишончли фарқ қилмади. Омепразол ва пепсан-Рнинг биргаликда қўлланишида фармакодинамик ўзаро таъсир синергизми қайд этилди. Олинган натижалар омепразол билан монотерапия ўтказилган гуруҳ натижаларидан ишончли юқори бўлди. Рабепразол цитопротекторлар билан биргаликда қўлланганда рабепразол + де-нол ва рабепразол + пепсан-Р комбинацияларида фармакодинамик синергизм аниқланди. Олинган натижалар ҳам даволанмаган гуруҳ, ҳам фақатгина рабепразол билан даволанган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли юқори бўлди. Рабепразол ва сукральфатни биргаликда қўллаб даволашда рабепразолнинг фармакодинамик таъсири ўзгармади. Рабепразол ва пепсан-Рнинг комбинациясида МОТнинг энг юқори индукцияси кузатилди.

Шундай қилиб, омепразолнинг де-нол ва сукральфат билан биргаликда қўлланишида препаратнинг МОТга ингибиторли таъсири ўзгармайди, пепсан-Р билан комбинациясида эса сусаяди. Рабепразолнинг де-нол ва пепсан-Р билан биргаликда қўлланилишида фармакодинамик ўзаро таъсирлар аддитив синергизм билан ифодаланади. Энг яхши синергизм рабепразол пепсан-Р билан бирга қўлланганда кузатилади. Рабепразол сукральфат билан комбинацияланганда унинг индуктив таъсири ўзгармайди.

Диссертациянинг **«Индометацин билан чақирилган гастропатияда айрим протон помпа ингибиторлари, цитопротекторлар ва уларнинг комбинацияларининг меъда шиллик пардасидаги регенерация жараёнларига таъсирини қиёсий баҳолаш»** деб номланган еттинчи бобида индометацинли гастропатияда ППИ ва цитопротекторларнинг меъда шиллик тўқимасидаги регенерация жараёнларига таъсирини ўрганиш натижалари тақдим этилган.

ИГда меъданинг шиллик пардасида кўплаб эрозив-ярали жароҳатлар пайдо бўлди, интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан эркин оксипролин миқдорининг 2,3 баробар ошиши, боғланган фракцияси миқдорининг

2 баробардан зиёд пасайиши кузатилди. Даволанмаган гуруҳда жароҳатларнинг ўртача майдони 10,9% га камайди, оксипролиннинг эркин фракцияси 6,7% га камайди, боғланган фракцияси эса 18,2% га ошди ($P>0,05$).

Омепразол регенерация жараёнига ижобий таъсир кўрсатди. Жароҳат майдони даволанмаган гуруҳ кўрсаткичига нисбатан 45,9% га камайди. Эркин оксипролин 20,9% га пасайди, унинг боғланган фракцияси эса 40,4% га ошди. Регенерациянинг энг сезиларли рағбатлантирилиши рабепразол қўлланган гуруҳда кузатилди. Ушбу гуруҳда интакт гуруҳга нисбатан жароҳатлар майдони 67,8% га камайди, эркин оксипролин миқдори 44,0% га пасайди, боғланган фракцияси миқдори эса 109,6% га ошди.

Цитопротекторлар қўлланган гуруҳларда регенерация кўрсаткичларининг ишончли ошиши кузатилди, бироқ мазкур ўзгаришлар рабепразол қўлланган гуруҳга нисбатан аҳамиятсиз бўлди. Мазкур гуруҳда эрозив-яралли жароҳатлар майдонининг 54,4% га камайганлиги қайд этилди. Эркин оксипролин миқдори 43,4% га пасайди, боғланган фракцияси миқдори эса 87,5% га ошди. Индометацин билан чақирилган гастропатияда омепразол ва рабепразолнинг цитопротекторлар билан бирга қўлланилишининг меъда шиллиқ пардасидаги регенерация жараёнларига таъсирини ўрганиш натижалари 4-жадвалда келтирилган.

Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, омепразол цитопротекторлар билан комбинацияланганда фақатгина омепразол + де-нол ва омепразол + пепсан-Р гуруҳларида фармакодинамик синергизм кузатилди. Мазкур гуруҳларда жароҳат майдонининг камайиши фақатгина омепразол билан даволанган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли паст бўлди. Омепразол ва сукральфат биргаликда қўлланган гуруҳда олинган натижалар фақатгина омепразол билан даволанган гуруҳ кўрсаткичларидан фарқ қилмади.

4-жадвал

Индометацин билан чақирилган гастропатияда омепразол ва рабепразолнинг цитопротекторлар билан бирга қўлланилишининг меъда шиллиқ пардасидаги регенерация жараёнларига таъсири

| Хайвон гуруҳлари | Эрозив-яралли жароҳатларнинг ўртача майдони (мм ²) | Эркин оксипролин (ммоль/ мг) | Боғланган оксипролин (ммоль/ мг) |
|------------------------------|--|------------------------------|----------------------------------|
| ИГ + Н ₂ О | 13,41±1,0 | 18,25±0,82 | 2,08±0,21 |
| ИГ + омепразол + де-нол | 5,21±0,46* | 10,29±0,95* | 3,96±0,28* |
| ИГ + омепразол + сукральфат | 6,19±0,46* | 12,47±0,99* | 3,15±0,26* |
| ИГ + омепразол + пепсан-Р | 4,36±0,35* | 9,18±0,16* | 4,45±0,37* |
| ИГ + рабепразол + де-нол | 1,57±0,16* | 6,48±0,49* | 6,74±0,54* |
| ИГ + рабепразол + сукральфат | 3,20±0,26* | 8,72±0,54* | 4,88±0,43* |
| ИГ + рабепразол + пепсан-Р | 1,32±0,12* | 6,65±0,60* | 6,35±0,58* |

Изоҳ: * - $P<0,05$ даволанмаган гуруҳ кўрсаткичига нисбатан

Худди шунга ўхшаш, лекин кучлироқ синергизм рабепразолнинг де-нол ва пепсан-Р билан биргаликда қўлланишида кузатилди. Рабепразолнинг

сукральфат билан комбинациясида эрозив-ярали жароҳатларнинг ўртача майдони фақатгина рабепразол билан даволанган гуруҳ кўрсаткичларидан фарқ қилмади.

Оксипролиннинг эркин фракцияси ишончли пасайиши ва боғланган фракцияси ошиши омепразол + де-нол, омепразол + пепсан-Р ва рабепразол + де-нол ва рабепразол + пепсан-Р гуруҳларида қайд этилди. Омепразолнинг сукральфат ва рабепразолнинг сукральфат билан комбинацияларида ППИнинг фармакодинамик таъсири деярли ўзгармади.

Шундай қилиб ППИ ва цитопротекторлар ИГда меъданинг шиллик пардасидаги регенерация жараёнларига ижобий таъсир кўрсатади. Шундай таъсири бўйича рабепразол омепразолдан, пепсан-Р эса де-нол ва сукральфатдан устунлик қилади. ППИ цитопротекторлар билан биргаликда қўлланганда де-нол ва пепсан-Р билан амалга оширилган комбинациялардагина фармакодинамик синергизм юзага келади. Сукральфат билан комбинацияланганда ППИнинг фармакодинамик таъсири ўзгармайди. Рабепразолни цитопротекторлар билан биргаликда қўллаш афзаллиги уларнинг омепразол билан комбинацияси самарасидан устунлик қилади.

ХУЛОСАЛАР

«Ностероид яллиғланишга қарши препаратлар таъсири натижасида чақирилган гастропатияларни даволашда цитопротектив терапия турли схемаларининг самарадорлигини баҳолаш» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосаларга келинди:

1. Индометацин билан чақирилган гастропатияларни даволашда ППИ ва цитопротекторлар хужайра ҳимояси жараёнларига турлича таъсир кўрсатади. Шиллик тўсиқ синтезини омепразол пасайтиради, рабепразол, де-нол ва пепсан-Р рағбатлантиради, сукральфат эса бу жараёнга таъсир этмайди. Омепразол цитопротекторлар билан бирга қўлланганда унинг ингибирловчи таъсири ўзгармайди. Рабепразолнинг де-нол ва пепсан-Р билан бирга қўлланишида дори воситаларининг фармакодинамик ўзаро таъсири аддитив синергизм билан намоён бўлади, рабепразолнинг сукральфат билан комбинациясида эса фармакодинамик таъсир ўзгармаганлиги аниқланди.

2. ИГни омепразол билан даволашда шиллик тўсиқ синтезининг пасайиш механизмларидан бири мазкур препаратнинг NO-ҳосил бўлиш жараёнларига ингибирловчи таъсиридан иборат. Сукральфат ушбу механизмларга таъсир кўрсатмайди, рабепразол, де-нол ва пепсан-Р меъданинг шиллик пардасида NO синтезини бир хилда рағбатлантиради. Омепразол де-нол ва сукральфат билан, рабепразол сукральфат билан биргаликда қўлланганда ППИнинг фармакодинамик таъсири ўзгармайди. NO-жараёнларини рағбатлантириш учун рабепразолнинг де-нол ва пепсан-Р билан комбинацияси юқорироқ, омепразолнинг пепсан-Р билан комбинацияси эса камроқ самарага эга бўлганлиги аниқланди.

3. Гастропатияларни даволашда рабепразол, де-нол, сукральфат ва пепсан-Р антиоксидант, омепразол эса прооксидант таъсирга эга бўлади. Бунда, рабепразол ва сукральфат де-нол ва пепсан-Рга нисбатан кучсизроқ бўлган бир хил таъсир кўрсатади. Антиоксидант таъсирига кўра пепсан-Р де-нолга нисбатан устунлик қилади. ЛПОни коррекциялаш нуқтаи-назаридан рабепразолнинг пепсан-Р билан комбинацияси – энг яхши, рабепразолнинг де-нол ва сукральфат билан комбинацияси – яхшироқ, омепразолнинг пепсан-Р билан комбинацияси – камроқ самарали, омепразолнинг де-нол ва сукральфат билан комбинацияси – самарасиз эканлиги аниқланди.

4. ППИ ва цитопротекторларнинг NO-ҳосил бўлиши тизими ва оксидланиш стрессига таъсири самараси меъда шиллик тўқимасидаги МОТ фаолиятида ҳам намоён бўлади. Рабепразол, де-нол, пепсан-Р индуктив таъсир кўрсатади. Индуктив таъсири бўйича пепсан-Р рабепразол ва де-нолдан устунлик қилади. МОТ фаоллигига сукральфат таъсир кўрсатмайди, омепразол эса МОТ фаоллигини ингибирлайди. МОТ бузилишларини коррекциялашда омепразолнинг де-нол ва сукральфат билан комбинациялари самарасиз, пепсан-Р билан комбинацияси эса камроқ самарага эга. Шу туфайли рабепразолни де-нол ва пепсан-Р билан биргаликда қўллаш мақсадга мувофиқдир. Рабепразол ва пепсан-Р биргаликда қўлланганда энг яхши синергизм кузатилади. Рабепразол сукральфат билан комбинацияланганда унинг индуктив таъсири ўзгармаганлиги аниқланди.

5. ППИ ва цитопротекторлар шиллик парда регенерацияси жараёнларига ижобий таъсир кўрсатади. Рабепразол омепразолдан, пепсан-Р эса де-нол ва сукральфатдан устунлик қилади. ППИ цитопротекторлар билан биргаликда қўлланганда де-нол ва пепсан-Р билан амалга оширилган комбинациялардагина фармакодинамик синергизм юзага келади. Сукральфат билан комбинацияланганда ППИнинг фармакодинамик таъсири ўзгармайди. Регенерация жараёнларига рағбатлантирувчи таъсири бўйича рабепразолнинг де-нол ва пепсан-Р билан комбинациялари энг самарали эканлиги аниқланди.

**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

РАХМАТУЛЛАЕВА ГУЛНОЗА КУТПИТДИНОВНА

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ
ЦИТОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОПАТИИ,
ВЫЗВАННОЙ НЕСТЕРОИДНЫМИ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

14.00.17 – Фармакология и клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2019.2.PhD/Tib950.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net.

| | |
|-------------------------------|---|
| Научный руководитель: | Хамраев Аброр Асрорович доктор медицинских наук |
| Официальные оппоненты: | Каримов Мирвосит Мирвасикович доктор медицинских наук, профессор Файзиева Зиёда Тураевна доктор медицинских наук, доцент |
| Ведущая организация: | Ташкентский педиатрический медицинский институт |

Защита состоится «__» _____ 2020 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: (+99878) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2020 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от _____ 2020 года).

А.Г.Гадаев

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

Д.А.Набиева

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

А.В.Якубов

Председатель научного семинара при Разовом научном совете на основе Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире ревматологические заболевания являются одной из глобальных медицинских и социальных проблем. «... Каждый день более 30 миллионов человек, особенно взрослых и пожилых людей, принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в качестве болеутоляющего, противовоспалительного и антиагрегантного средства. На сегодняшний день НПВП относятся к числу наиболее распространенных лекарственных средств, часто применяемых для лечения различных заболеваний...»¹. Однако широкое применение НПВП при различных патологических состояниях, зачастую без назначения врачей, ассоциируется с развитием различных побочных эффектов. Согласно статистическим данным США, Европы и Канады, «... люди в возрасте 65 лет и старше широко принимают НПВП и аспирин при остеоартрозе, миалгии, невралгии, заболеваниях позвоночника, сердечно-сосудистой патологии, лихорадке, головной и зубной боли. 25,4% населения в возрасте до 40 лет и 66,5% лиц в возрасте 80 лет и старше принимают НПВП. Риск желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимающих НПВП, увеличивается в 3–5 раз, с язвами в 6 раз, а риск смерти от осложнений, связанных с желудочно-кишечными расстройствами в 8 раз. Практика в консультационных поликлиниках показала, что эрозивно-язвенные повреждения гастродуоденальной области являются основной причиной желудочно-кишечных кровотечений и более половины вызваны аспирином, НПВП и косвенными антикоагулянтами. Одной из наиболее актуальных проблем признана гастропатия, вызванная приемом НПВП...»². В настоящее время у больных, получающих НПВП, не вызывает никаких сомнений важность вопроса ранней диагностики, лечения и профилактики язв и эрозий верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

В мире проводится ряд исследований по оценке эффективности различных схем цитопротективной терапии при лечении гастропатии, вызванной нестероидными противовоспалительными препаратами. В связи с этим обоснование влияния ингибиторов протонной помпы, цитопротекторов и их комбинаций на состояние слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии у крыс, влияния некоторых ингибиторов протонной помпы, цитопротекторов и их комбинаций на показатели системы NO-образования в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии имеет особое значение. При экспериментальной гастропатии анализ эффективности влияния ингибиторов протонной помпы, цитопротекторов и их комбинированного применения на состояние

¹ Ефимов А.Л., Сигуа Б.В., Филоретова Л.П. Острые язвы и эрозии желудочно-кишечного тракта, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: этиология, патогенез, лечебная тактика // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – №1 (57). – С. 198–204; Conaghan P.G. A Turbulent Decade for NSAIDs: Update on Current Concepts of Classification, Epidemiology, Comparative Efficacy, and Toxicity. *Rheumatology International*. 2012;32(6):1491-1502. doi:10.1007/s00296-011-2263-6.

² Балукова Е.В. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения // Российский медицинский журнал. – 2017. – №10 – С. 697–702.

пероксидации липидов и сравнение состояния ферментов монооксигеназной системы (МОС) при применении ингибиторов протонной помпы, цитопротекторов и их комбинаций при гастропатии играет важную роль. Необходимо оценить значение влияния ИПП, цитопротекторов и их совместного применения на регенераторные процессы в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии.

Ряд вопросов, направленных на развитие медицинского сектора в нашей стране, приведение медицинской системы в соответствие с требованиями международных стандартов и сокращение числа различных воспалительных заболеваний являются одной из проблем, которые необходимо решить. В связи с этим в комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан определены такие приоритетные задачи, как «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний путем создания эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации»³. Эти задачи дают возможность поднять современные медицинские услуги по диагностике и лечению гастропатии, заболеваний желудочно-кишечного тракта на новый уровень, снизить осложнения заболевания за счет использования современных технологий.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 г. «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», № УП-5590 от 7 декабря 2018 г. «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 г. «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», а также в других нормативно-правовых актах, связанных с этой деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан – VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В последнее время особое внимание привлечено к проблеме безопасного применения НПВП, профилактике и лечению желудочно-кишечных побочных эффектов (Bhala N. et al., 2013; Angel Lanas et al., 2015; Garg A. et al., 2016; Голованова Е.В., 2017). Согласно современным представлениям, известны основные патогенетические механизмы НПВП-гастропатии, такие как ингибирование ЦОГ 1, снижение

³ Указ Президента Республики Узбекистан № 5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения Республики Узбекистан».

синтеза вазодилатирующих простагландинов, нарушения в системе NO-образования, микроциркуляции, перекисного окисления липидов, цитохрома P-450, синтеза слизистого барьера и регуляторных процессов и другие (Takeuchi K., 2012; Балукова Е.В., 2017). Исходя из патогенеза НПВП-гастропатии, до настоящего времени для профилактики и лечения применяются препараты двух классов: антисекреторные и цитопротективные средства. Ингибиторы протонной помпы (ИПП), такие как омепразол, лансопрозол, эзомепразол, занимают лидирующую позицию среди средств, используемых при лечении гастропатии, они удобны в применении, эффективны и относительно безопасны (Sugano K. et al., 2014; Scheiman J.M. et al., 2015, Fujimori S. et al., 2016, Vaduganathan M. et al., 2016; Singh D.P., 2017). Как показывает анализ литературных данных, до настоящего времени остаются нерешенными вопросы какой из ИПП наиболее эффективен при лечении гастропатии, одинаково ли они влияют на механизмы цитопротекции. При лечении гастропатии наряду с ИПП применяются цитопротекторы мизопростол, де-нол и сукральфат (Yeomans N. et al., 2001; Schellack N., 2012). Синтетический аналог простагландина E2 мизопростол был создан специально для профилактики и лечения НПВП-гастропатии. Однако, как показывают практика и литературные данные, по эффективности мизопростол значительно уступает ИПП и к тому же не лишен ряда отрицательных качеств, ограничивающих его применение (Mo C. et al., 2015).

В последние годы в литературе обсуждается применение пепсана-Р, лекарственного препарата, механизм действия которого связан с эффектом двух основных веществ – гвайзулена и диметикона (Минушкин О., 2015). Установлено, что пепсан-Р оказывает непосредственное цитопротективное действие, которое заключается в его обволакивающем действии, создающем защитную пленку на поверхности слизистой. Согласно утверждениям современных ученых-медиков, при лечении и профилактике гастродуоденальных повреждений необходим взвешенный и дифференцированный подход к назначению на длительный срок мощных подавителей желудочной секреции (Sostek M.V. et al., 2011; Iijima K. et al., 2015; Маев И.В. и соавт., 2016).

В Узбекистане разработаны патогенетические механизмы гастро- и нефропатии при нестероидной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита и пути коррекции выявленных изменений (Усманова Ш.Э., 2019), оценена эффективность различных схем цитопротективной терапии при лечении гастропатии, вызванной нестероидными противовоспалительными препаратами.

Требуется выработка принципиально новых подходов к проведению терапии НПВП-гастропатии с применением препаратов комплексного воздействия, не обладающих нежелательными эффектами системного уровня, что отвечает нуждам практической медицины и должно стать предметом последующего изучения.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии по теме Ф-А-2018-2 «Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении и профилактике гастропатии при ревматологических заболеваниях» (2006–2016 гг.).

Цель исследования: улучшить сравнительную оценку влияния некоторых ингибиторов протонной помпы, цитопротекторов и их комбинации на взаимоотношение агрессивно-протективных факторов в слизистой оболочке желудка при гастропатии, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных средств.

Задачи исследования:

оценить в сравнительном аспекте влияние ИПП, цитопротекторов и их комбинаций на состояние слизистого барьера желудка при индометациновой гастропатии у крыс;

оценить влияние некоторых ИПП, цитопротекторов и их комбинаций на показатели системы NO-образования в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии;

изучить эффективность действия ИПП, цитопротекторов и их комбинированного применения на состояние пероксидации липидов (ПОЛ) в слизистой ткани желудка при экспериментальной гастропатии;

сравнить состояние ферментов монооксигеназной системы (МОС) при применении ИПП, цитопротекторов и их комбинаций при гастропатии;

оценить значение влияния ИПП, цитопротекторов и их совместного применения на регенераторные процессы в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии.

Объектом исследования проведено в Ташкентской медицинской академии, стала модель индометациновой гастропатии, вызванной на здоровых крысах половозрелого возраста смешанной популяции. Опыты проводили на 168 белых крысах с массой тела 150–200 г.

Предмет исследования: в экспериментальных исследованиях измеряли общую площадь эрозивно-язвенных повреждений, в суспензии слизистой определяли содержание фракций нерастворимых гликопротеинов (НГП), фракций оксипролина, в цитозольно-микросомальной фракции слизистой желудка определяли основные показатели NO-образования, ПОЛ и активность ферментов МОС, а также регенераторные процессы в слизистой оболочке желудка.

Методы исследования. Для решения задач исследования и достижения целей были использованы биохимические, спектрофотометрические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

в сравнительном аспекте доказано влияние омепразола и рабепразола, де-нола, сукральфата и пепсана-Р на патогенетические механизмы повреждения слизистой гастродуоденальной зоны при НПВП гастропатии;

доказано, что из ИПП омепразол отрицательно влияет на синтез слизистого барьера, снижает процессы NO-образования, ускоряет ПОЛ, ингибирует активность ферментов МОС, в отличие от омепразола рабепразол оказывает положительное влияние на эти механизмы;

доказано эффективное влияние нового цитопротектора пепсана-Р на патогенетические механизмы гастропатии; установлено, что пепсан-Р по влиянию на процессы ПОЛ, активность ферментов МОС в слизистой желудка значительно превосходит известные цитопротекторы де-нол и сукральфат;

доказано, что при комбинированном применении омепразола с де-нолом и сукральфатом фармакодинамические эффекты омепразола на патогенетические механизмы гастропатии не меняются, при комбинированном применении рабепразола с цитопротекторами наилучшей комбинацией является совместное применение рабепразола с де-нолом и пепсаном-Р и при этих комбинациях фармакодинамическое взаимодействие препаратов проявлялось аддитивным синергизмом;

обосновано, что по влиянию на некоторые механизмы гастропатии совместное применение рабепразола с пепсаном-Р оказалось лучшим, чем рабепразола с де-нолом, а при комбинированном применении ИПП с сукральфатом фармакодинамические эффекты ИПП не меняются.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлены практические знания об особенностях влияния некоторых ИПП, цитопротекторов и их комбинаций на патогенетические механизмы повреждения слизистой гастродуоденальной зоны при НПВП-гастропатии;

обоснована необходимость использования рабепразола, де-нола и пепсана-Р при НПВП-гастропатии;

в процессе исследования доказано, что применение некоторых схем терапии НПВП-гастропатии не дает ожидаемого результата (омепразол отрицательно влияет на механизмы цитопротекции, а сукральфат вообще не влияет);

определено, что результаты изучения комбинированного применения ИПП с цитопротекторами позволяют рекомендовать комбинированные схемы рабепразола с де-нолом и пепсаном-Р как наиболее эффективные при лечении гастропатии;

внедрение полученных результатов позволило использовать оптимальные схемы терапии НПВП-гастропатии для профилактики развития осложнений и улучшения качества жизни.

Достоверность результатов исследования объясняется методологической правильностью проведенных исследований и теоретических подходов и методов, использованных в работе, подбором достаточного количества подопытных животных и пациентов, применением

в исследованиях современных, взаимодополняющих биохимических, спектрофотометрических, статистических методов, сопоставлением специфики оценки эффективности различных схем цитопротективной терапии при лечении гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами, с международным и местным опытом, подтверждением заключения и полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Теоретическая значимость результатов исследования заключается в определении выбора терапии НПВП-гастропатии с учетом оценки сравнительной эффективности применения ИПП, цитопротекторов и их комбинаций на патогенетические механизмы повреждения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны при экспериментальной гастропатии, в разработке механизмов оценки пепсан-Р по влиянию на процессы ПОЛ, показавших значительное превосходство активности ферментов МОС в слизистой желудка по сравнению с известными цитопротекторами де-нолом и сукральфатом, а также оптимального алгоритма терапии НПВП-гастропатии.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что ингибиторы протонной помпы и цитопротекторы разнонаправленно действуют на процессы цитозащиты, что применение омепразола, де-нола и сукральфата существенно не влияет на основные патогенетические механизмы развития НПВП-гастропатии, а в некоторых случаях прием омепразола снижает синтез слизистого барьера и ингибирует активность МОС, что оптимальной схемой терапии, положительно влияющей на состояние слизистого барьера, функционирование монооксигеназной системы в слизистой ткани желудка, состояние системы NO-образования, ПОЛ и регенераторные процессы, является комбинированное применение препаратов ИПП и цитопротекторов, в частности рабепразола, де-нола и пепсана-Р.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по оценке эффективности различных схем цитопротективной терапии при лечении гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами:

разработана методическая рекомендация «Эффективность различных схем цитопротективной терапии при лечении гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами» (Справка Министерства здравоохранения № 8н-р/343 от 5 сентября 2019 года). Эта методическая рекомендация позволила создать традиционную модель экспериментальной диагностики, направленную на диагностику, лечение и профилактику заболеваний у пациентов с гастропатией, а также повысить эффективность лечения заболевания.

Полученные научные результаты по оценке эффективности различных схем цитопротективной терапии при лечении гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами, внедрены в практику здравоохранения, в том числе в фундаментальную и производственную практику Республиканского

специализированного научно-практического центра терапии и медицинской реабилитации и Ташкентского фармацевтического института (Справка Министерства здравоохранения №8н-з/133 от 18 июля 2019 года). Внедрение научных результатов в практику позволило разработать модель НПВП у пациентов и экспериментальных животных с различными схемами цитопротективной терапии при лечении гастропатии, а также повысить эффективность цитопротективной терапии с ИПП.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 2 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 15 научных работ, в том числе 5 журнальных статей, 4 из которых в республиканских, 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 7 глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 110 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Современная интерпретация лечения гастропатии, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов»** проанализировано современное состояние проблемы НПВП-гастропатии в мире, изучение факторов риска и основных звеньев патогенеза гастропатии с особым акцентом на состояние систем слизистого барьера и регенераторную функцию желудка, дан обзор результатов крупномасштабных исследований по профилактике и лечению НПВП-гастропатии с применением различных препаратов групп ИПП, цитопротекторов, H₂-блокаторов, выявлены преимущества и недостатки существующих методов диагностики, лечения и профилактики, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы лечения гастропатии, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов»** дана общая характеристика исследуемого экспериментального материала, описаны методы исследования. Опыты проводили на 168 белых крысах с массой тела 150–200 г. Биохимические исследования проведены на 14 группах животных: 1-я группа – интактная; 2-я группа – животные с

индометациновой гастропатией (ИГ); 3-я группа – животные с ИГ, получавшие дистиллированную воду в течение 10 дней (без лечения); 4-я группа – животные с ИГ, получавшие омепразол в течение 10 дней; 5-я группа – животные с ИГ, получавшие рабепразол в течение 10 дней; 6-я группа – животные с ИГ + де-нол 10 дней; 7-я группа – животные с ИГ + сукральфат 10 дней; 8-я группа – животные с ИГ + пепсан-Р 10 дней; 9-я группа – животные с ИГ + омепразол + де-нол 10 дней; 10-я группа – животные с ИГ + омепразол + сукральфат 10 дней; 11-я группа – животные с ИГ + омепразол + пепсан-Р 10 дней; 12-я группа – животные с ИГ + рабепразол + де-нол 10 дней; 13-я группа – животные с ИГ + рабепразол + сукральфат 10 дней; 14-я группа – животные с ИГ + рабепразол + пепсан-Р 10 дней. Каждая группа состояла из 6 животных.

НПВП-гастропатию вызывали путем перорального введения индометацина в дозе 2,5 мг/кг. Препараты вводили *per os* в виде водной суспензии в следующих дозировках: омепразол 50 мг/кг, рабепразол 5 мг/кг, де-нол 10 мг/кг, сукральфат 400 мг/кг, пепсан-Р 1500 мг/кг. В экспериментальных исследованиях измеряли общую площадь эрозивно-язвенных повреждений, в суспензии слизистой определяли содержание фракций нерастворимых гликопротеинов. Для проведения этих исследований животных забивали под эфирным наркозом методом декапитации.

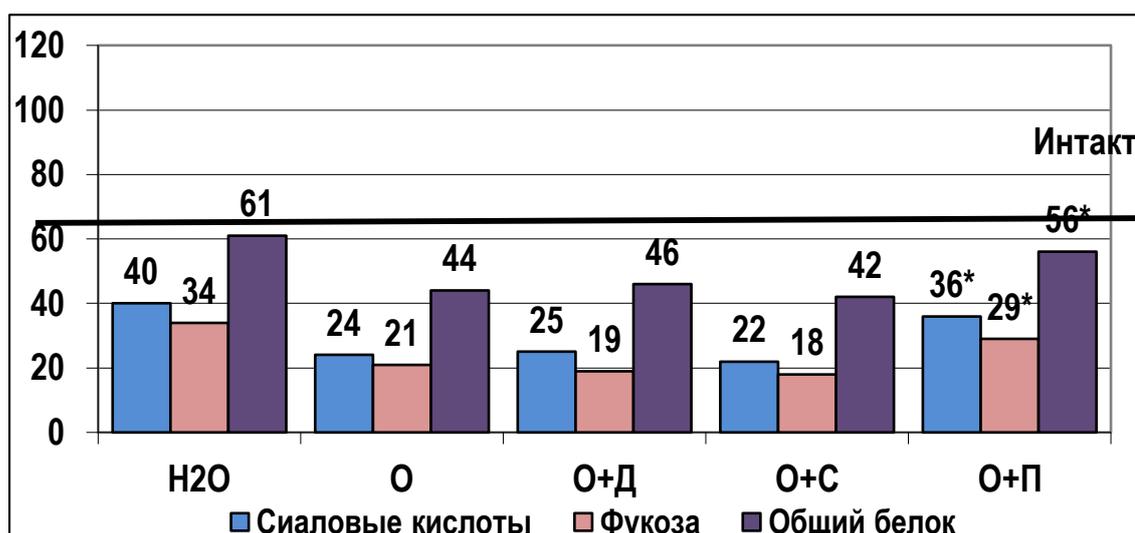
Состояние слизистого барьера изучали путем определения содержания фракций НПП в суспензии слизистой. Содержание сиаловых кислот в суспензии определяли по методу Л.И.Линевик (1962). Фукозу в суспензии слизистой определяли по методу П.Д.Рабиновича и соавт (1973). Содержание общего белка определяли методом О.Н.Lowry и соавт., выражали в мг на мл суспензии. NO в слизистой ткани изучали определением содержания его продуктов нитритов нитратов в надосадочной фракции гомогената слизистой. Активность маркера фермента NO-синтазы НАДФН диафоразы определяли по методу V.T.Нора и соавт. в модификации А.С.Комарина и соавт (2001). В нашей работе состояние ПОЛ оценивали определением содержания малонового диальдегида (МДА) как конечного продукта ПОЛ и активности ферментов антиоксидантной системы (АОС)-каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Содержание МДА в надосадке определяли по методу Л. И. Андреевой и соавт. (1988), каталазы по методу М.А. Королюк и соавт. (1988). Состояние МОС в слизистой ткани желудка изучали путем определения активности амидопирин-N-деметилазы и анилин гидроксилазы. Активность амидопирин-N-деметилазы и активность анилин гидроксилазы определяли методом А.И. Арчакова. Результаты выражали в нмоль/мин/мг белка. Содержание фракций оксипролина в суспензии слизистой ткани желудка определяли методом Т. К.Осадчука и соавт. (1982).

Полученные экспериментальные материалы обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента стандартным пакетом программ Microsoft Excel. Различия считались значимыми при $P < 0,05$.

В третьей главе диссертации «Изучение влияния некоторых ингибиторов протонной помпы, цитопротекторов и их комбинаций на

состояние слизистого барьера желудка при индометациновой гастропатии» представлены данные экспериментальных исследований по изучению эффективности омепразола, рабепразола, цитопротекторов де-нола, сукральфата, пепсана-Р и их комбинаций на состояние слизистого барьера желудка, который является основным фактором цитозащиты.

Согласно полученным данным, при индометациновой гастропатии у крыс индометацин значительно снижает синтез слизистого барьера и его компонента НГП. У животных данной группы в суспензии слизистой желудка наблюдали снижение содержание сиаловых кислот и фукозы почти в 3 раза, а общего белка более чем в 1,5 раза. При применении омепразола нами установлено, что препарат подавляет синтез НГП. В данной группе наблюдали снижение содержания сиаловых кислот на 40,6%, фукозы на 39,0% и общего белка на 27,4% по сравнению с показателями группы без лечения (ИГ+ Н₂О). Изменения несколько иного характера регистрировали при применении рабепразола. Результаты исследования показали стимулирующий эффект препарата на синтез НГП, характеризующийся увеличением содержания сиаловых кислот на 62,2%, фукозы на 106,9% и общего белка на 35,7%. Аналогичные результаты получены при лечении ИГ де-нолом. В этой группе в результате проводимой терапии сиаловые кислоты увеличивались на 87,8%, фукоза на 94,9%, а общий белок на 40,7% по сравнению с показателями нелеченной группы (рис. 1).



О – омепразол, Д – де-нол, С – сукральфат, П – пепсан-Р;
* – P<0,05 от показателя группы с монотерапией

Рис. 1. Влияние комбинированного применения омепразола с некоторыми цитопротекторами на содержание фракций НГП в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии

Как видно из представленных данных, при комбинированном применении омепразола и де-нола стимулирующий эффект де-нола практически не проявляется. Полученные результаты почти не отличаются от показателей группы монотерапии с омепразолом. Фармакодинамический эффект

омепразола не менялся и при комбинированном применении его с сукральфатом.

В группе животных, леченных сукральфатом, наблюдали некоторое увеличение содержания сиаловых кислот, фукозы, снижение общего белка, однако эти результаты недостоверно отличались от результатов группы без лечения. Терапия пепсаном-Р характеризовалась стимулирующим эффектом препарата с увеличением содержания сиаловых кислот на 50,6%, фукозы на 79,8% и общего белка на 30,5%. Таким образом, при лечении ИГ омепразол снижает, рабепразол, де-нол и пепсан-Р стимулируют, а сукральфат не влияет на синтез слизистого барьера.

Учитывая полученные результаты при проведении монотерапии, особый интерес представляло изучение эффективности комбинированной терапии ИПП с цитопротекторами. В группе омепразол с пепсаном-Р содержание сиаловых кислот увеличивалось на 58,0%, фукозы на 39% и общего белка на 26,0% по сравнению с показателями группы монотерапии с омепразолом. При этом достоверно было только увеличение сиаловых кислот и фукозы, в плане стимуляции защитного барьера наилучшей является комбинация цитопротекторов с рабепразолом.

Таблица 1

Влияние комбинированного применения омепразола и рабепразола с некоторыми цитопротекторами на содержание фракций нерастворимых гликопротеинов в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии

| Группа животных | Сиаловые кислоты, мкг/мл | Фукоза, мкг/мл | Общий белок, мкг/мл |
|------------------------------|--------------------------|----------------|---------------------|
| ИГ + Н ₂ О | 1,48±0,10 | 2,18±0,15 | 10,12±0,79 |
| ИГ + омепразол + де-нол | 0,91±0,07* | 1,24±0,11* | 7,53±0,60* |
| ИГ + омепразол + сукральфат | 0,80±0,06* | 1,15±0,12* | 6,89±0,42* |
| ИГ + омепразол + пепсан-Р | 1,32±0,11 | 1,85±0,14 | 9,26±0,72 |
| ИГ + рабепразол + де-нол | 3,10±0,18* | 6,29±0,26* | 15,80±0,55* |
| ИГ + рабепразол + сукральфат | 2,54±0,18* | 4,37±0,23* | 14,12±0,85* |
| ИГ + рабепразол + пепсан-Р | 3,80±0,29* | 7,18±0,58* | 16,45±0,96* |

Примечание. * P<0,05 от показателя группы без лечения

При лечении ИГ комбинацией рабепразола с де-нолом наблюдали синергизм фармакодинамического взаимодействия. В данной группе содержание сиаловых кислот увеличивалось на 109,4%, фукозы на 188,5%, общего белка на 56,0% по сравнению с показателями группы без лечения. При лечении только рабепразолом увеличение фракций НПП составляло соответственно 62,2%, 106,9 и 35,7% (P<0,05). Эффективным оказалось комбинированное применение рабепразола с пепсаном-Р. В этой группе фармакодинамический синергизм препаратов был более значительным, чем в группе терапии омепразолом с де-нолом. Содержание сиаловых кислот увеличивалось на 156,7%, фукозы на 229,3%, общего белка на 62,5% по сравнению с показателями группы без лечения. Эти результаты были значительно выше по сравнению с результатами, полученными при монотерапии рабепразолом (табл. 1).

Таким образом, при комбинированном применении омепразола с де-нолом, сукральфатом и пепсаном-Р ингибирующий эффект омепразола на синтез слизистого барьера практически не меняется. При комбинированном применении рабепразола с де-нолом и пепсаном-Р стимулирующий фармакодинамический эффект препаратов увеличивается в виде аддитивного синергизма, а при комбинации рабепразола с сукральфатом фармакодинамический эффект рабепразола не меняется.

В четвертой главе диссертации **«Оценка действия некоторых ингибиторов протонной помпы, цитопротекторов и их комбинаций на показатели синтеза окиси азота в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии»** представлены результаты данных по исследованию влияния ингибиторов протонной помпы и цитопротекторов на показатели синтеза NO в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии. Окись азота следует отнести к числу наиболее важных факторов защиты слизистой гастродуоденальной зоны. Ее влияние осуществляется путем воздействия на кровоснабжение слизистой, при этом блокада NO синтазы резко уменьшает кровоток в сосудах слизистой. Необходимо отметить, что одним из механизмов повреждающего действия индометацина на слизистую гастродуоденальной зоны является отрицательное влияние препарата на активность НАДФ-Н диафоразы. В группе животных с ИГ наблюдали снижение содержания продуктов NO более чем в 2 раза и активность НАДФ-Н диафоразы (NO синтазы) почти в 2,5 раза. В группе без лечения (H₂O) эти изменения сохранялись. В группе животных, получавших терапию омепразолом, отмечали ингибирующий эффект препарата на процессы NO-образования, что проявлялось снижением содержания продуктов NO на 36,5%, а активности фермента на 41,7% по сравнению с показателями группы без лечения.

Терапия рабепразолом, де-нолом и пепсаном-Р у крыс характеризовалась стимулирующим эффектом препаратов. При применении рабепразола содержание продуктов NO увеличивалось на 37,9%, а активность фермента на 49,1%. Аналогичные результаты получали и при применении де-нола и пепсана-Р (табл. 2). У животных, леченных сукральфатом, полученные результаты недостоверно отличались от результатов нелеченной группы (P<0,05). Таким образом, одним из механизмов подавляющего эффекта омепразола на синтез слизистого барьера при ИГ является его ингибирующее влияние на процессы NO-образования. Сукральфат не влияет на эти механизмы. Рабепразол, де-нол и пепсан-Р в одинаковой степени стимулируют NO в слизистой ткани желудка при ИГ.

Применение терапии омепразола с де-нолом характеризовалось достоверно низкими показателями содержания продуктов NO и активности НАДФ-Н диафоразы соответственно на 19,9% и 22,8% по сравнению с показателями группы без лечения. Эти показатели были достоверно низкими и в группе омепразола с сукральфатом. Полученные результаты в этих группах не отличались от результатов группы, леченной только омепразолом.

Более эффективным оказалось комбинированное применение омепразола с пепсаном-Р. В этой группе содержание NO было выше на 59,2%, а активность НАДФ-Н диафоразы на 98,3% по сравнению с показателями группы, леченной только омепразолом.

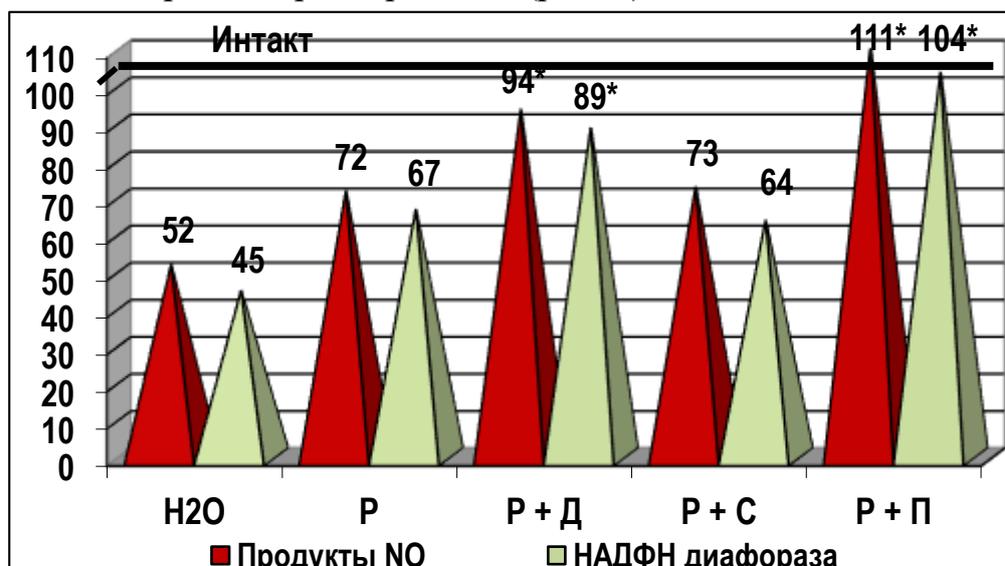
Таблица 2

Влияние комбинированного применения омепразола и рабепразола с некоторыми цитопротекторами на показатели синтеза NO в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии

| Группа животных | Продукты NO, мкмоль/мг белка | P | НАДФ-Н диафоразы, нмоль/мин /мг белка | P |
|------------------------------|------------------------------|--------|---------------------------------------|--------|
| ИГ + H ₂ O | 6,49±0,48 | | 8,31±0,61 | |
| ИГ + омепразол + де-нол | 5,20±0,47 | >0,05 | 6,42±0,65 | <0,05 |
| ИГ + омепразол + сукральфат | 3,90±0,32 | <0,001 | 5,11±0,47 | <0,001 |
| ИГ + омепразол + пепсан-Р | 6,56±0,55 | >0,05 | 9,62±0,75 | >0,05 |
| ИГ + рабепразол + де-нол | 11,72±0,99 | <0,001 | 16,49±0,98 | <0,001 |
| ИГ + рабепразол + сукральфат | 9,12±0,68 | <0,01 | 11,97±1,10 | <0,01 |
| ИГ + рабепразол + пепсан-Р | 13,82±1,17 | <0,001 | 19,24±0,96 | <0,001 |

Примечание: P – достоверность от показателя группы без лечения

Потенцирование фармакодинамического эффекта наблюдали в комбинациях рабепразола с де-нолом и пепсаном-Р. В группе рабепразола с де-нолом содержание продуктов NO увеличивалось на 80,5%, а активность фермента на 98,4% по сравнению с показателями группы без лечения. Эти результаты были выше на 30,9% и 33,1% по сравнению с результатами группы монотерапии с рабепразолом (рис. 2).



* – Различия относительно данных группы с монотерапией значимы (* – P<0,05)

Рис. 2. Эффект комбинированного применения рабепразола с цитопротекторами на показатели NO-образования слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии

Более выраженное усиление фармакодинамического эффекта рабепразола наблюдали при его комбинированном применении с пепсаном-Р. В этой группе изучаемые нами показатели были выше на 54,4% и 55,3% по сравнению с результатами в группе с рабепразолом. При комбинированном применении с сукральфатом фармакодинамический эффект рабепразола не менялся.

Таким образом, комбинированное применение омепразола с де-нолом и сукральфатом, рабепразола с сукральфатом не меняет фармакодинамического эффекта омепразола и рабепразола на систему NO-образования. Для стимуляции NO-образования в слизистой ткани желудка более эффективно комбинированное применение рабепразола с пепсаном-Р и рабепразола с де-нолом и менее эффективно омепразола с пепсаном-Р.

В пятой главе диссертации **«Сравнительное изучение эффективности действия омепразола, рабепразола, де-нола, сукральфата, пепсана-Р и их комбинаций на процессы перекисидации липидов в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии»** представлены результаты данных по исследованию процессов ПОЛ при НПВП-гастропатии на фоне терапии ИПП, цитопротекторами и их комбинациями.

Как показали проведенные нами исследования, при ИГ значительно усиливается ПОЛ. Наблюдали увеличение конечного продукта – ПОЛ-малонового диальдегида (МДА) в три раза и при этом активность фермента каталазы снижалась более чем в 2,3 раза, а активность СОД более чем в 2,5 раза по сравнению с показателями интактной группы.

При лечении омепразолом отмечали прооксидантный фармакодинамический эффект препарата. В слизистой желудка содержание МДА увеличивалось на 30,0%, активность каталазы увеличивалась на 19,0% ($P>0,05$), а СОД снижалось на 15,3% ($P<0,05$) по сравнению с показателями группы без лечения. Остальные изучаемые нами препараты оказывали антиоксидантный эффект. В группе с рабепразолом содержание МДА снижалось на 24,5%, а активность каталазы и СОД увеличивалась соответственно на 33,4% и 51,0%.

Де-нол оказывал более выраженный эффект; в данной группе МДА снижалось на 38,3%, активность каталазы увеличивалась 52,7%, СОД на 75,9%. Полученные результаты в группе с сукральфатом были аналогичны результатам в группе терапии рабепразолом. Более выраженный антиоксидантный эффект наблюдали при лечении пепсаном-Р. В этой группе содержание МДА снижалось на 50,0%, а активность каталазы и СОД увеличивалась на 90,3% и 122,3% по сравнению с показателями группы без лечения.

Таким образом, омепразол оказывает прооксидантный эффект на процессы перекисидации липидов в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии. Рабепразол, де-нол, сукральфат и пепсан-Р обладают антиоксидантным эффектом. При этом рабепразол и сукральфат

оказывают одинаковое действие и уступают де-нолу и пепсану-Р. По антиоксидантному эффекту пепсан-Р превосходит де-нол.

Результаты изучения эффективности комбинированного применения омепразола и рабепразола с цитопротекторами на показатели пероксидации липидов в слизистой ткани желудка при ИГ приведены в табл. 3.

Таблица 3

Эффект комбинированного применения омепразола и рабепразола с цитопротекторами на показатели пероксидации липидов в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии

| Группа животных | МДА, нмоль на мг белка | Каталаза, мкат/мин/мг белка | СОД, УЕ/мин/мг белка |
|--------------------------|------------------------|-----------------------------|----------------------|
| ИГ+ Н ₂ О | 10,19±0,69 | 29,81±0,77 | 85,64±3,36 |
| ИГ+омепразол+де-нол | 12,41±1,15 | 30,16±2,95 | 69,30±4,26** |
| ИГ+омепразол+сукральфат | 13,89±1,38* | 29,35±3,15 | 74,54±5,47 |
| ИГ+ омепразол+пепсан-Р | 7,36±0,77** | 40,28±3,86** | 136,18±6,97*** |
| ИГ+рабепразол+де-нол | 4,53±0,54*** | 61,12±4,35*** | 197,20±13,31*** |
| ИГ+рабепразол+сукральфат | 6,95±0,62** | 45,18±3,53*** | 124,75±8,51*** |
| ИГ+рабепразол+пепсан-Р | 2,99±0,26*** | 70,73±5,39*** | 232,57±13,41*** |

Примечание. * – P<0,05 от показателя группы без лечения

Как видно из представленных данных, при комбинированном применении омепразола с де-нолом и сукральфатом антиоксидантный эффект последних не проявляется, а прооксидантный эффект омепразола сохраняется. В этих группах полученные результаты практически не отличались от результатов группы монотерапии с омепразолом.

При комбинированном применении омепразола с пепсаном-Р наблюдали превосходство антиоксидантного эффекта пепсана-Р. В этой группе содержание МДА было достоверно низким как по сравнению с показателями группы без лечения, так и по сравнению с показателями группы, леченной только омепразолом. Наблюдали также достоверное увеличение активности каталазы и СОД.

Более выраженный фармакодинамический синергизм наблюдали при комбинированном применении рабепразола с цитопротекторами. При комбинации рабепразола с де-нолом содержание МДА снижалось на 55,4%, а активность каталазы и СОД увеличивалась соответственно на 105,0% и 130,3% по сравнению с показателями группы без лечения, тогда как при монотерапии рабепразолом эти изменения составляли соответственно 24,5% и 33,4%, 51,0. Синергизм фармакодинамического эффекта наблюдали и при комбинации рабепразола с сукральфатом, но это взаимодействие было менее выраженным, чем при комбинации рабепразола с де-нолом и пепсаном-Р. Наилучшие результаты были получены при комбинированном применении рабепразола с пепсаном-Р. Полученные результаты превосходили результаты группы рабепразола с де-нолом. В этой группе содержание МДА снижалось на 70,7%, активность каталазы увеличивалась на 137,3%, а СОД на 171,5% по сравнению с показателями группы без лечения.

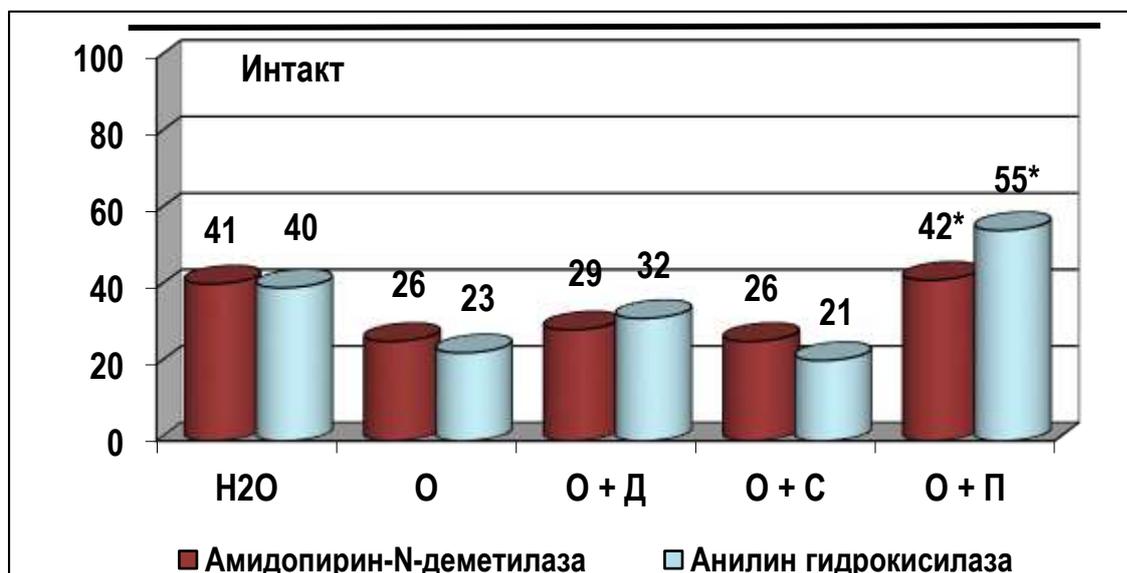
Таким образом, при комбинированном применении омепразола с де-нолом и сукральфатом фармакодинамическое взаимодействие препаратов проявляется в виде антагонизма без проявления антиоксидантного эффекта де-нола и сукральфата. При комбинации с пепсаном-Р антиоксидантный эффект пепсана-Р не меняется. При комбинированном применении рабепразола с цитопротекторами антиоксидантный эффект препаратов потенцируется. В плане коррекции ПОЛ наилучшей является комбинация рабепразола с пепсаном-Р, лучшей – рабепразола с де-нолом и сукральфатом, менее эффективной – омепразола с пепсаном-Р и не эффективной – омепразола с де-нолом и сукральфатом.

В шестой главе диссертации **«Состояние монооксигеназной ферментной системы в слизистой ткани желудка при применении омепразола, рабепразола, де-нола, сукральфата, пепсана-Р и их комбинаций при индометациновой гастропатии»** представлены данные изучения влияния некоторых ингибиторов протонной помпы и цитопротекторов на активность ферментов МОС в слизистой ткани желудка при ИГ.

Следует отметить, что ИГ сопровождается значительным подавлением активности ферментов МОС. В группе животных с ИГ наблюдали снижение активности амидопирин-N-деметилазы более чем в 2,5 раза, а анилин гидроксилазы в 2,9 раза по сравнению с показателями интактной группы. В группе с омепразолом наблюдали ингибирующий эффект препарата. Активность обоих ферментов снижалась на 35,5% и 43,3% по сравнению с показателями группы без лечения. В группе с рабепразолом активность ферментов увеличивалась соответственно на 34,8% и 56,7%. Де-нол тоже оказывал индуктивное действие. Активность ферментов при лечении препаратом увеличивалась на 46,7% и 89,2%. При лечении сукральфатом наблюдали некоторое увеличение активности ферментов, но эти результаты были недостоверными.

Среди цитопротекторов более выраженным индуктивным действием обладал пепсан-Р. В этой группе в результате проводимой терапии активность амидопирин-N-деметилазы увеличивалась на 70,9%, а анилин гидроксилазы на 129,7%.

Комбинированное применение омепразола с де-нолом и сукральфатом не эффективно для коррекции МОС. В группе омепразола с де-нолом активность амидопирин-N-деметилазы оставалась низкой – 29,1%, а анилин гидроксилазы 19,0% по сравнению с показателями группы без лечения и недостоверно отличалась от показателей группы, леченной только омепразолом. При комбинированном применении омепразола с пепсаном-Р отмечали синергизм фармакодинамического взаимодействия. Полученные результаты были достоверно высокими по сравнению с результатами монотерапии омепразолом (рис. 3).



* – различия относительно данных группы с монотерапией значимы (* – $P < 0,05$)

Рис. 3. Влияние комбинированного применения омепразола с цитопротекторами на активность ферментов монооксигеназной системы в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии

При комбинированном применении рабепразола с цитопротекторами нами установлен фармакодинамический синергизм в комбинациях рабепразола с де-нолом и рабепразола с пепсаном-Р. Полученные результаты были достоверно высокими как по сравнению с показателями группы без лечения, так и по сравнению с показателями группы, леченной только рабепразолом. При лечении рабепразолом с сукральфатом фармакодинамический эффект рабепразола не менялся. Наиболее выраженную индукцию МОС наблюдали при комбинированном применении рабепразола с пепсаном-Р.

Следует отметить, что ИГ сопровождается значительным подавлением активности ферментов МОС. В группе животных с ИГ наблюдали снижение активности амидопирин-N-деметилазы более чем в 2,5 раза, а анилин гидроксилазы в 2,9 раза по сравнению с показателями интактной группы.

В группе с омепразолом наблюдали ингибирующий эффект препарата. Активность обоих ферментов снижалась на 35,5% и 43,3% по сравнению с показателями группы без лечения. В группе с рабепразолом активность ферментов увеличивалось соответственно на 34,8% и 56,7%. Де-нол тоже оказывал индуктивное действие. Активность ферментов при лечении препаратом увеличивалась на 46,7% и 89,2%. При лечении сукральфатом наблюдали некоторое увеличение активности ферментов, но эти результаты были недостоверными.

Среди цитопротекторов более выраженным индуктивным действием обладал пепсан-Р. В этой группе в результате проводимой терапии активность амидопирин-N-деметилазы увеличилась на 70,9%, а анилин гидроксилазы на 129,7%.

Таким образом, при лечении ИГ рабепразол, де-нол и пепсан-Р оказывают индуктивное действие на МОС в слизистой желудка. По индуктивному эффекту пепсан-Р превосходит де-нол и рабепразол. Сукральфат не влияет, а омепразол подавляет активность МОС.

По полученным результатам изучена эффективность комбинированного применения омепразола и рабепразола с цитопротекторами на активность ферментов МОС в слизистой ткани желудка. Комбинированное применение омепразола с де-нолом и сукральфатом не эффективно для коррекции МОС. В группе омепразола с де-нолом активность амидопирин-N-деметилазы оставалась низкой – 29,1%, а анилина гидроксилазы 19,0% по сравнению с показателями группы без лечения и недостоверно отличалась от показателей группы, леченной только омепразолом. При комбинированном применении омепразола с пепсаном-Р отмечали синергизм фармакодинамического взаимодействия. Полученные результаты были достоверно высокими по сравнению с результатами монотерапии омепразолом. При комбинированном применении рабепразола с цитопротекторами нами установлен фармакодинамический синергизм в комбинациях рабепразола с де-нолом и рабепразола с пепсаном-Р. Полученные результаты были достоверно высокими как по сравнению с показателями группы без лечения, так и по сравнению с показателями группы, леченной только рабепразолом. При лечении рабепразола с сукральфатом фармакодинамический эффект рабепразола не менялся. Наиболее выраженную индукцию МОС наблюдали при комбинированном применении рабепразола с пепсаном-Р.

Таким образом, при комбинированном применении омепразола с де-нолом и сукральфатом ингибирующий эффект препарата на МОС не меняется, а при комбинации с пепсаном-Р подавляется. При совместном применении рабепразола с де-нолом и пепсаном-Р фармакодинамическое взаимодействие проявляется аддитивным синергизмом. Наилучший синергизм наблюдается при применении рабепразола с пепсаном-Р. При комбинации рабепразола с сукральфатом индуктивное действие рабепразола не меняется.

В седьмой главе диссертации **«Сравнительная оценка эффективности некоторых ингибиторов протонной помпы, цитопротекторов и их комбинаций на регенераторные процессы в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии»** представлены результаты исследования влияния ИПП и цитопротекторов на регенераторные процессы в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии.

При ИГ в слизистой желудка образуются множественные эрозивно-язвенные повреждения с характерным увеличением содержания свободного оксипролина в 2,3 раза и снижением связанной фракции более чем в 2 раза по сравнению с показателями интактной группы. В группе без лечения средняя площадь повреждений уменьшилась на 10,9%, на 6,7% снизилось содержание свободной и на 18,2% увеличилось содержание связанной фракции оксипролина ($P > 0,05$).

Омепразол положительно влиял на регенерацию. Площадь повреждений уменьшилась на 45,9% по сравнению с показателями группы без лечения. Свободный оксипролин снизился на 20,9%, а связанная фракция увеличилась на 40,4%. Более значительное стимулирование регенерации наблюдали в группе с рабепразолом. В этой группе площадь повреждений уменьшилась на 67,8%, содержание свободного оксипролина снизилось на 44,0%, а связанного увеличилось на 109,6% по сравнению с показателями группы без лечения.

В группах с цитопротекторами наблюдали достоверное улучшение показателей регенерации. Однако эти изменения были менее значительными, чем в группе с рабепразолом. Некоторым преимуществом среди цитопротекторов обладает пепсан-Р. В этой группе наблюдали уменьшение размеров эрозивно-язвенных повреждений на 54,4%. Содержание свободного оксипролина уменьшилось на 43,4%, а связанная фракция увеличилась на 87,5%. Результаты изучения влияния комбинированного применения омепразола и рабепразола с цитопротекторами на регенераторные процессы в слизистой ткани желудка приведены в табл. 4.

Как видно из представленных данных, при комбинированном применении омепразола с цитопротекторами наблюдали фармакодинамический синергизм только в группах омепразола с де-нолом и омепразола с пепсаном-Р. В этих группах уменьшение площади повреждений было достоверно низким по сравнению с показателями группы, леченной только омепразолом. В группе омепразола с сукральфатом полученные результаты не отличались от результатов в группе с омепразолом.

Аналогичный, но более значительный синергизм наблюдали при комбинированном применении рабепразола с де-нолом и пепсаном-Р. При комбинированном применении рабепразола с сукральфатом средняя площадь эрозивно-язвенных повреждений не отличалась от группы, леченной только рабепразолом.

Таблица 4

Влияние комбинированного применения омепразола и рабепразола с цитопротекторами на регенераторные процессы в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии

| Группа животных | Средняя площадь эрозивно-язвенных повреждений, мм ² | Оксипролин свободный, ммоль/ м | Оксипролин связанный, ммоль/ м |
|------------------------------|--|--------------------------------|--------------------------------|
| ИГ + Н ₂ О | 13,41±1,0 | 18,25±0,82 | 2,08±0,21 |
| ИГ + омепразол + де-нол | 5,21±0,46* | 10,29±0,95* | 3,96±0,28* |
| ИГ + омепразол + сукральфат | 6,19±0,46* | 12,47±0,99* | 3,15±0,26* |
| ИГ + омепразол + пепсан-Р | 4,36±0,35* | 9,18±0,16* | 4,45±0,37* |
| ИГ + рабепразол + де-нол | 1,57±0,16* | 6,48±0,49* | 6,74±0,54* |
| ИГ + рабепразол + сукральфат | 3,20±0,26* | 8,72±0,54* | 4,88±0,43* |
| ИГ + рабепразол + пепсан-Р | 1,32±0,12* | 6,65±0,60* | 6,35±0,58* |

Примечание. * – P<0,05 от показателя группы без лечения

Достоверное снижение свободной и увеличение связанной фракции оксипролина наблюдали в группах омепразола с де-нолом, пепсаном-Р и рабепразола с де-нолом и пепсаном-Р. При комбинированном применении омепразола с сукральфатом и рабепразола с сукральфатом фармакодинамический эффект ИПП практически не менялся.

Таким образом, ИПП и цитопротекторы оказывают положительное влияние на процессы регенерации в слизистой ткани желудка при ИГ. По такому эффекту рабепразол превосходит омепразол, а пепсан-Р – де-нол и сукральфат. При комбинированном применении ИПП с цитопротекторами фармакодинамический синергизм происходит только при комбинации с де-нолом и пепсаном-Р. При комбинации с сукральфатом фармакодинамический эффект ИПП не меняется. Эффективность совместного применения рабепразола с цитопротекторами превосходит эффективность применения комбинаций с омепразолом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований по теме «Оценка эффективности различных схем цитопротективной терапии при лечении гастропатии, вызванной нестероидными противовоспалительными препаратами» сделаны следующие выводы:

1. При лечении индометациновой гастропатии ИПП и цитопротекторы разнонаправленно действуют на процессы цитозащиты. Омепразол снижает, рабепразол, де-нол и пепсан-Р стимулируют, а сукральфат не влияет на синтез слизистого барьера. При совместном применении омепразола с цитопротекторами ингибирующий эффект омепразола не меняется. При комбинированном применении рабепразола с де-нолом и пепсаном-Р фармакодинамическое взаимодействие препаратов проявляется аддитивным синергизмом, а при комбинации рабепразола с сукральфатом фармакодинамический эффект не меняется.

2. Одним из механизмов снижения синтеза слизистого барьера при лечении ИГ омепразолом является ингибирующее действие препарата на процессы NO-образования. Сукральфат не влияет на эти механизмы, рабепразол, де-нол и пепсан-Р в одинаковой степени стимулируют синтез NO в слизистой ткани желудка. При совместном применении омепразола с де-нолом и сукральфатом, рабепразола с сукральфатом фармакодинамический эффект ИПП не меняется. Для стимуляции процессов NO-образования более эффективно комбинированное применение рабепразола с де-нолом и пепсаном-Р и менее эффективно омепразола с пепсаном-Р.

3. При лечении гастропатии рабепразол, де-нол, сукральфат и пепсан-Р оказывают антиоксидантное действие, а омепразол прооксидантное. При этом рабепразол и сукральфат оказывают одинаковое действие и уступают де-нолу, пепсану-Р. По антиоксидантному эффекту пепсан-Р превосходит де-нол. В плане коррекции нарушений ПОЛ наилучшей является комбинация рабепразола с пепсаном-Р, лучшей – рабепразола с де-нолом и сукральфатом,

менее эффективной – омепразола с пепсаном-Р и неэффективной – омепразола с де-нолом и сукральфатом.

4. Эффективность влияния ИПП и цитопротекторов на систему NO-образования и окислительного стресса проявляется и на функционировании МОС в слизистой ткани желудка. Рабепразол, де-нол, пепсан-Р оказывают индуктивное действие. По индуктивному эффекту пепсан-Р превосходит рабепразол и де-нол. Сукральфат не влияет, а омепразол ингибирует активность МОС. При коррекции нарушений МОС комбинации омепразола с де-нолом и сукральфатом не эффективны, а с пепсаном-Р малоэффективны. С этой целью целесообразно использовать комбинации рабепразола с де-нолом и пепсаном-Р. Наилучший синергизм наблюдается при совместном применении рабепразола с пепсаном-Р. При комбинации рабепразола с сукральфатом индуктивное действие рабепразола не меняется.

5. ИПП и цитопротекторы оказывают положительное влияние на процессы регенерации в слизистой ткани. Рабепразол превосходит омепразол, а пепсан-Р – де-нол и сукральфат. При комбинированном применении ИПП с цитопротекторами фармакодинамический синергизм происходит только при совместном применении с де-нолом и пепсаном-Р. При совместном применении с сукральфатом фармакодинамический эффект ИПП не меняется. По стимулирующему действию на процессы регенерации наиболее эффективна комбинация рабепразола с де-нолом и пепсаном-Р.

**ONE - TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc.27.06.2017.Tib.30.02 AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

RAKHMATULLAEVA GULNOZA KUTPITDINOVNA

**ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF VARIOUS CYTOPROTECTIVE
THERAPY REGIMENS IN THE TREATMENT OF GASTROPATHY
CAUSED BY NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS**

14.00.17 – Pharmacology and clinical pharmacology

**DISSERTATION ABSTRACT
OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) OF MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2020

The subject doctor of philosophy (PhD) dissertation is registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2019.2.PhD/Tib950.

The doctoral dissertation was carried out at Tashkent Medical Academy.

The abstract of the 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 and Educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientific supervisor: **Khamraev Abror Asrorovich**
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents: **Karimov Mirvosit Mirvasikovich**
Doctor of Medicine, Professor
Fayzieva Ziyoda Turaevna
Doctor of Medicine, Associate Professor

Leading organization: **Tashkent Pediatric Medical Institute**

The defence of the dissertation will be held on “___” _____ 2020, at _____ at the meeting of the Single Scientific Council No.DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109, Tashkent. Phone/fax: (+99878) 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 Farobi str., Almazar district, 100109, Tashkent. Phone/fax: (+99878) 150-78-25.

The abstract of the dissertation was distributed on “___” _____ 2020.

(Registry record No. ____ dated “___” _____ 2020).

A.G. Gadaev

Chairman of the One-time Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the One-time Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine

A.V. Yakubov

Chairman of the Scientific Seminar of the One-time Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is to improve the comparative assessment of the effect of certain proton pump inhibitors (PPIs), cytoprotectors and their combinations on the relationship of aggressive-protective factors in the gastric mucosa during gastropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

The object of the research a model of indomethacin-induced gastropathy, caused in healthy rats with puberty of a mixed population. The experiments were performed on 168 white rats with a body weight of 150-200 g.

Scientific novelty of the research consists of the following:

The effect of omeprazole and rabeprazole, de-nol, sucralfate and pepsane-R on the pathogenetic mechanisms of damage to the mucosa of the gastroduodenal zone during gastropathy caused by NSAIDs has been proven in a comparative aspect;

It has been proven that omeprazole among IPPs negatively affects the synthesis of the mucosal barrier, reduces the processes of NO formation, accelerates LPO, inhibits the activity of MOS enzymes, and unlike omeprazole, rabeprazole has a positive effect on these mechanisms;

The positive effect of the new cytoprotector pepsane-R on the pathogenetic mechanisms of gastropathy has been proven; it was found that pepsane-R in terms of its effect on LPO processes and the activity of MOS enzymes in the gastric mucosa significantly surpasses such known cytoprotectors as de-nol and sucralfate;

It has been proven that in the combined use of omeprazole with de-nol and sucralfate, the pharmacodynamic effects of omeprazole on the pathogenetic mechanisms of gastropathy do not change, in the combined use of rabeprazole with cytoprotectors, the best combination is the combined use of rabeprazole with de-nol and pepsane-R, and with these combinations, the pharmacodynamic interaction of drugs are manifested by additive synergism;

It has been substantiated that, in terms of the influence on some mechanisms of gastropathy, the combined use of rabeprazole with pepsane-R turned out to be better than rabeprazole with de-nol, and in the combined use of PPIs with sucralfate, the pharmacodynamic effects of PPIs do not change.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on assessing the effectiveness of various cytoprotective therapy regimens in the treatment of gastropathy caused by NSAIDs:

the methodological recommendation "Effectiveness of various cytoprotective therapy regimens in the treatment of gastropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs" was developed (Certificate No.8n-r/343 of the Ministry of Health as of 5 September 2019). This methodological recommendation has contributed to the creation of a traditional model of experimental diagnostics aimed at diagnosing, treating and preventing diseases in patients with gastropathy, as well as increasing the effectiveness of treating the disease.

The obtained scientific results on assessing the effectiveness of various cytoprotective therapy regimens in the treatment of gastropathy caused by NSAIDs

have been introduced into healthcare practice, including the fundamental and production practice of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, and Tashkent Pharmaceutical Institute (Certificate No.8n-z/133 of the Ministry of Health as of 18 July 2019). The introduction of the scientific results into practice has made it possible to develop a model of NSAIDs in patients and experimental animals with various cytoprotective therapy regimens in the treatment of gastropathy, as well as to increase the effectiveness of cytoprotective therapy with PPIs.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation was presented on 110 pages consisting of an introduction, 7 chapters, conclusions and a list of used literature.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (Часть I; Part I)

1. Рахматуллаева Г.К., Хамраев А.А., Шукурова Ф.Н., Парпибаева Д.А. Оценка эффективности действия некоторых ингибиторов протонной помпы, цитопротекторов и их комбинаций на показатели синтеза окиси азота в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии.-Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2019. – №2. – С. 64-71. (14.00.00 №13).

2. Рахматуллаева Г.К., Шукурова Ф.Н., Парпибаева Д.А., Нарзиев Н.М. Эффективность терапии ингибиторов протонной помпы, цитопротекторов и их комбинаций на состояние слизистой барьера желудка и активность ферментов монооксигеназной системы при НПВП гастропатии // Инфекция, иммунитет, фармакология. – Ташкент, 2019. – №2. – С. 14-22. (14.00.00 №15).

3. Rakhmatullaeva G.K., Khamraev A.A. Influence of some proton pump inhibitors, cytoprotective agents and their combinations on condition of gastric mucosal barrier in indomethacin-induced gastropathy - European Science Review. – Vienna, 2018. – №11–12. – p. 148-153. (14.00.00; №19).

4. Рахматуллаева Г.К., Якубов А.В. Состояние регенераторных процессов в слизистой ткани желудка при лечении индометациновой гастропатии ингибиторами протонной помпы, цитопротекторами и их комбинации - Медицинский журнал Узбекистана- 2014 год, №5, С. 113-118 стр. (14.00.00 №8) .

5. Рахматуллаева Г.К. Эффективность рабепразола и его комбинаций пепсаном–Р при лечении гастропатии у больных ревматоидным артритом.- Журнал Инфекция, иммунитет, фармакология 2015 год, №1,С 141-146 стр. (14.00.00 №15).

II бўлим (Часть II; Part II)

6. Рахматуллаева Г.К., Хамраев А.А. Сравнительная оценка эффективности омепразола и рабепразола на состояние слизистого барьера желудка при гастропатии вызванной приемом нестероидных противовоспалительных средств - Ўзбекистон врачлар ассоциацияси 2018 й,134-б.

7. Рахматуллаева Г.К., Хамраев А.А. Особенности изменения содержания гликомуцинов в слизистой ткани желудка при лечении индометациновой гастропатии с препаратами пантопразол и рабепразол. - Терапевтический вестник Узбекистана. Научно-практический журнал. №3.2018 г.90 стр.

8. Рахматуллаева Г.К., Хамраев А.А. Влияние некоторых ингибиторов протонной помпы цитопротекторов на регенераторные процессы в

слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии - Терапевтический вестник Узбекистана. Научно-практический журнал. №3.2018 г.90-91 стр.

9. Рахматуллаева Г.К., Якубов А.В. Оценка эффективности профилактической терапии индометациновой гастропатии у больных ревматоидным артритом - Материалы 14 ого международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург- Гастро-2012», Санкт-Петербург, 2012г. №-14 - С. 75.

10. Рахматуллаева Г.К., Якубов А.В. Влияние де-нола,сукральфата, пепсана-Р на показатели окислительного стресса на слизистой ткани желудка при иГ - Материалы 14 ого международного Славяно- Балтийского научного форума «Санкт-Петербург- Гастро-2012», Санкт-Петербург, 2012г. №-14 - С. 76.

11. Рахматуллаевой Г.К., ОП шароитида 12 бармок ичак яра касаллиги бор беморларни эрта ташхислаш.- Журнал « Республиканская научно-практическая конференция "Повышение качества медицинской помощи в первичном звене здравоохранения » 2015 год, №2 ноябрь, С 35-36 стр.

12. Рахматуллаевой Г.К., Якубов.А.В., Оценка эффективности профилактической терапии индометациновой гастропатии у больных ревматоидным артритом // Сборник тезисов международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» и XIX ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии», Тюмень, 2012г. №-19 С. 199.

13. Рахматуллаевой Г.К., Дадабаева Н.А., Коринда огрик. Яра касаллиги ва гастритнинг диф диагностикаси// Укув-услугий кулланма, 2015 й, 28 б.

14. Рахматуллаевой Г.К., Дадабаева Н.А., Коморбидность у больных с язвенной болезни-//«Материалы VI Международной научно- практической конференции, посвященной 55-летию Восточно-Сибирского государственного университета технологий и управления. » Улан Уде. 2017 №7, 249-254 стр.

15. Рахматуллаевой Г.К., Эффективность пантопразола при язвенной болезни 12 перстной кишки сочетанной с хроническим панкреатитом-Международный конгресс по терапии Тюмень .2017, №6,140-стр.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди.
(14 январ 2020 йил)



M U H A R R I R I Y A T V A N A S H R I Y O T B O ' L I M I

Разрешено к печати: 14 января 2020 года
Объем – 2,94 уч. изд. л. Тираж –100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0524 -2020. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru