

УДК: 616.33-018.73:616.33-002.44-085.2-092.4

**ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТОВ И НЕКОТОРЫХ СХЕМ
ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ ТЕРАПИИ НА РЕГЕНЕРАТОРНЫЕ
ПРОЦЕССЫ В СЛИЗИСТОЙ ТКАНИ ЖЕЛУДКА
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЯЗВЕ**

А.В. Якубов, М.Х. Паттахова

Ташкентская медицинская академия, Ташкент,

Республика Узбекистан

(100019, г. Ташкент, ул. Фороби, 2) doctormalika@rambler.ru

На модели экспериментальной язвы желудка у крыс изучено влияние компонентов и некоторых схем противоязвенной терапии на регенераторные процессы в ткани слизистой желудка. Установлено, что среди компонентов противоязвенной терапии тинидазол, амоксициллин и азитромицин не влияют на регенераторные процессы в слизистой ткани. Метронидазол и кларитромицин отрицательно влияют на синтез коллагена. Рифампицин стимулирует процесс коллагенообразования и регенерацию. Из ингибиторов протонной помпы пантопразол обладает положительным эффектом на синтез коллагена. Тройная терапия с омепразолом, кларитромицином и метронидазолом практически не влияет на процессы формирования зрелого коллагена. В этом плане эффективной является тройная терапия с пантопразолом, рифампицином и азитромицином.

Ключевые слова: экспериментальная язва, противоязвенные препараты, оксипролин.

**EFFECT OF COMPONENTS AND SOME SCHEMES OF ANTIULCEROUS
THERAPY OF REGENERATION PROCESSES IN GASTRIC MUCOSAL TISSUE IN
EXPERIMENTAL ULCER**

A. V. Yakubov, M. Kh. Pattakhova

Tashkent medical academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan

(100019, Tashkent, Forobi st., 2) doctormalika@rambler.ru

An effect of components and some schemes of antiulcerous therapy on regeneration processes in gastric mucosal tissue on a model of experimental ulcer in rats' stomach were studied. It was established that of the components of antiulcerous therapy tinidazol, amoxicillin and azithromycin did not effect on regenerative processes in mucosal tissue. Metronidazol and clarithromycin negatively effect on collagen synthesis. Rifampicin stimulates a process of collagen formation and regeneration. Of the inhibitors of proton pomp pantoprazol has a positive effect on collagen synthesis. Triple therapy with omeprazol, clarithromycin and metronisazol did not have a practical effect on processes of formation of mature collagen. In this aspect, triple therapy with pantoprazol, rifampicin and azithromycin is effective.

Keywords: experimental ulcer, antiulcerous preparations, oxyprolin.

За последние 10 лет принципы и подходы к лечению язвенной болезни кардинально изменились. По рекомендациям

Маастрихтского и Российского соглашений на первое место выделены трехкомпонентные схемы лечения язвенной болезни.

В настоящее время используется более двадцати схем тройной терапии на основании ингибиторов протонной помпы (ИПП) и блокаторов H_2 – гистаминовых рецепторов, среди которых вариантом первой линии является тройная терапия на основе ИПП [1,2].

Однако анализ литературных сведений показывает, что эффективность этих схем лечения изучена только в плане подавления секреции и эрадикации *H. pylori* при лечении больных язвенной болезнью [3,4,5,6,7]. Практически не освещены вопросы влияния компонентов тройной терапии на состояние факторов цитопротекции.

В последнее время в литературе появились данные о том, что компоненты тройной терапии могут отрицательно влиять на защитные механизмы в гастродуоденальной зоне. Как утверждает И.М.Белова и соавторы [8], эрадикационная антимикробная терапия задерживает репарацию язвенных дефектов слизистой. По данным А.В.Канопова и соавт. [9], при эрадикационной терапии хронического гастрита повышается индекс апоптоза. Отрицательное влияние некоторых схем терапии на защитные механизмы в слизистой гастродуоденальной зоны отмечают и другие авторы [10,11].

Учитывая изложенное, изучение влияния компонентов и схем противоязвенной терапии на состояние защитных механизмов гастродуоденальной зоны и разработка оптимальных схем лечения является актуальной задачей.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования проводили на 104 белых крысах самцах смешанной популяции с массой тела к началу эксперимента 140-200 г. Исследования проведены в 13 группах животных. В каждой группе было по 8 животных. Для моделирования экспериментальной язвы мы воспользовались методикой, предложенной В.А. Вертелкиным и соавт. в модификации Н.А. Лосева и соавт. [12].

После моделирования животные были разделены на следующие группы: 1 группа – интактная; 2 группа – животные с ЭЯ; 3 группа – животные + H_2O ; 4 группа – животные с ЭЯ + метронидазол; 5 группа – животные с ЭЯ + тинидазол; 6 группа – жи-

вотные с ЭЯ + амоксициллин; 7 группа – животные с ЭЯ + кларитромицин; 8 группа – животные с ЭЯ + азитромицин; 9 группа – животные с ЭЯ + рифампицин; 10 группа – животные с ЭЯ + омепразол; 11 группа – животные с ЭЯ + пантопразол; 12 группа – животные с ЭЯ + омепразол, кларитромицин, метронидазол; 13 группа – животные с ЭЯ + пантопразол, рифампицин, азитромицин. Все препараты, кроме азитромицина, вводили per os в виде водной суспензии в течение 7 дней. Азитромицин вводили в течение 3 дней.

Препараты вводили в следующих дозах: метронидазол в дозе 50 мг/кг, тинидазол в дозе 30 мг/кг, амоксициллин в дозе 40 мг/кг, кларитромицин в дозе 50 мг/кг, азитромицин в дозе 10 мг/кг, рифампицин в дозе 50 мг/кг, омепразол в дозе 50 мг/кг, пантопразол в дозе 30 мг/кг. При выборе доз использованных препаратов ориентировались на данные экспериментальных исследований, проведенных на крысах. Интактную группу составили ложнопериоперированные животные. Для проведения биохимических исследований животных забивали путем декапитации. Состояние регенерации в слизистой ткани желудка оценивали путем определения содержания фракций оксипролина в надосадочной части гомогената слизистой желудка по методу A.Steven и соавт. [13].

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

Результаты и их обсуждение

Как видно из представленных данных в табл. 1 при экспериментальной язве значительно нарушается синтез коллагена. Содержание свободного оксипролина увеличивается на 41,8%, а связанная фракция снижается на 59,1% от показателя интактной группы. В процессе течения язвы (без лечения) эти изменения особенно не менялись.

В группе с метронидазолом наблюдали увеличение свободной фракции оксипролина на 29,3% от показателей группы без лечения. Отмечали некоторую тенденцию к увеличению связанной формы.

Таблица 1

Влияние компонентов противоязвенной терапии на состояние регенераторных процессов в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве

Группы животных	Оксипролин свободный (мкмоль/мг)	Оксипролин связанный (мкмоль/мг)
1. Интактная	6,86±0,21	3,83±0,16
2. Экспериментальная язва	9,73±0,15	1,57±0,07
3. ЭЯ+H ₂ O	8,60±0,24	1,46±0,13
4. ЭЯ+метронидазол	11,12±0,12*	1,72±0,11
5. ЭЯ+тинидазол	9,05±0,27	1,68±0,09
6. ЭЯ+амоксициллин	7,95±0,12	1,70±0,08
7. ЭЯ+азитромицин	7,74±0,15	1,55±0,18
8. ЭЯ+кларитромицин	12,87±0,35*	1,80±0,08
9. ЭЯ+рифампицин	3,53±0,16*	4,30±0,22*
10. ЭЯ+омепразол	6,72±0,13*	1,65±0,06
11. ЭЯ+пантопразол	5,15±0,23*	2,89±0,12*

Примечание: * - P<0,05 достоверно по отношению к показателю группы без лечения

Полученные результаты в группах с тинидазолом, амоксициллином и азитромицином особенно не отличались от показателей группы без лечения. В группе с кларитромицином содержание свободного оксипролина увеличилось на 49,6%, тогда как связанная фракция не менялась.

Отмечали стимулирующий эффект рифампицина и пантопразола на синтез коллагена. В группе с рифампицином содержание свободного оксипролина снижалось на 59,0%, связанный оксипролин увеличивался на 194,5%. В группе с пантопразолом эти изменения были менее значи-

тельными. Свободная фракция снижалась на 40,2%, а связанная увеличивалась на 97,9%.

В группе с омепразолом отмечали лишь снижение свободной фракции на 21,9%.

При комбинированном применении омепразола, кларитромицина и метронидазола установили неэффективность этой схемы на процесс регенерации. В этой группе в результате лечения свободная фракция оксипролина увеличилась на 36,2%, тогда как связанная форма особенно не менялась (табл. 2).

Таблица 2

Влияние различных схем тройной терапии на состояние регенераторных процессов в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве

Группы животных	Оксипролин свободный (мкмоль/мг)	Оксипролин связанный (мкмоль/мг)
1. ЭЯ без лечения	8,60±0,24	1,46±0,13
2. ЭЯ+омепразол, кларитромицин, метронидазол	11,72±0,35*	1,78±0,11
3. ЭЯ+пантопразол, рифампицин, азитромицин	4,36±0,29*	4,27±0,31*

Примечание: * - P<0,05 достоверно по отношению к показателю группы без лечения

Тройная терапия с пантопразолом, рифампицином и азитромицином является высокоэффективной в стимуляции регенераторных процессов. В этой группе почти в 2 раза снижалась свободная фракция и почти в 3 раза увеличивалась связанная фракция оксипролина.

Известно, что определение содержания фракций оксипролина в ткани же-

лудка является информативным методом в контроле за репарацией язвенного дефекта. [14]. Облигатным элементом рубцовой ткани является коллаген, имеющий в своем составе аминокислоту оксипролин. Доказано, что свободный оксипролин образуется в результате распада молекул «незрелого» растворимого коллагена, отличающегося высокой лабильностью. Его фрак-

ции представляют собой метаболический предшественник зрелого нерастворимого коллагена. Концентрация белковосвязанного оксипролина отражает процесс формирования коллагена в пораженном органе [15,16].

Следует отметить, что в наших исследованиях мы изучали влияние монотерапии антихеликобактерными препаратами на регенераторные процессы в слизистой ткани желудка. К сожалению, научно-исследовательские работы такого направления в литературе отсутствуют. Имеются многочисленные сведения сравнительного изучения разных поколений ИПП на регенерацию язвы. И, несомненно, авторы утверждают превосходство пантопразола от омепразола [17,18].

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

Выводы: 1. Тинидазол, амоксициллин и азитромицин не влияют на регенераторные процессы в слизистой ткани. Метронидазол и кларитромицин отрицательно влияют на синтез коллагена. Рифампицин стимулирует процесс коллагенообразования и регенерацию. Из ингибиторов протонной помпы пантопразол обладает положительным эффектом на синтез коллагена. 2. Тройная терапия с омепразолом, кларитромицином и метронидазолом практически не влияет на процессы формирования зрелого коллагена. В этом плане эффективной является тройная терапия с пантопразолом, рифампицином и азитромицином.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Malfërtheiner P., Meagraud F., O'Morain C., Guidelines for the Management of Helicobacter pylori infection Business briefing // European Gastroenterology Review, 2005: 59-60, 998-99.

2. Sooll A. Medical treatment of Peptic Ulcer Disease // Jama, 1996. – V.275. – P. 622-629.

3. Абдуллаев У.Р., Каюмов Т.Х. Эффективность различных вариантов антихеликобактерной терапии у больных с гастродуоденальными язвами // Медицинский журнал Узбекистана. – 2008. – № 3. – С.31-33.

4. Захарова Н.В. Комбинированная схема эрадикации Helicobacter pylori // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2006. – №3. – С.45-51.

5. Пиманов С.И., Попов С.А., Макаренко Е.В. Метаанализ эффективности эрадикационной терапии Helicobacter pylori по протоколу «омепразол-кларитромицин-амоксициллин» // Consilium medicum. – 2003. Прилож. – Вып. №2. – С.11-13.

6. Van Rensburg O. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease // SADJ. – 2004. – Vol. 59 (8). – P. 334-335.

7. Zhonghua Yi., Xue Za. Effects of different triple therapies on duodenal ulcer-associated Helicobacter pylori infection and a one-year follow-up study // Zhi. – 2004. – Vol.84 (14). – P.1161-1165.

8. Белова И.М., Белова О.Л. Фармакотерапевтическая эффективность антисекреторных и эрадикационных схем в лечении язвенной болезни, ассоциированной с Helicobacter pylori // Клиническая фармакология в России: достижения и перспективы: материалы научно-практической конференции. – Москва, 2004, 9-10 сентября. – С. 23-25.

9. Кононов А.В., Мозговой С.И., Ливзан М.А. и др. Морфология поверхностного и атрофического хронического гастрита при эрадикации Helicobacter pylori // Архив патологии. – 2005. – №3. – Т.67. – С. 17-20.

10. Павленко О.А., Самойлова А.В., Кривова Н.А., Заева О.Б. Состояние слизеобразующей функции желудка с определением антирадикальной и антиоксидантной активности желудочной слизи и плазмы крови у больных язвенной болезнью желудка, ассоциированной с Helicobacter pylori // Исследовано в России. – 2006. – №1. – С. 418-425.

11. Хамраев А.А. Состояние слизистого барьера желудка при тройной терапии омепразолом, кларитромицином и метронидазолом при экспериментальной язве // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – 2005. – №2. – С. 78-80.

12. Лосев И.А., Кузнецова И.Н. Влияние холинопотенцирующих средств на репаративные процессы в поврежденной слизистой оболочке желудка крыс // Эксперим. и клинич фармакол. – 1992. – №5. – С.15-17.

13. Steven A., Cohen D.J. Amino Acid Analysis utilizing Phengliso – tiocyanata Derivatives // *Analyt. Biochem.* – 1988. – Vol.17, №1. – P.11-16.90.
14. Осадчук Т. К., Мотин Ю.К., Осадчук М.А. Исследование оксипролина в желудочном соке и его диагностическое значение. // *Лабораторное дело.* – 1982. – №4. – С.16-18.
15. Мазуров В.И. Биохимия коллагеновых белков. – М., 1974. – 220 с.
16. Ташев Т.А., Маждраков Г., Браильски Х. Болезни желудка, кишечника и брюшины. – София, 1964.-С.54-370.
17. Передерий В.Г., Ткач С.М., Григоренко А.А. и соавт. Эффективность контролока в процессе лечения гастродуоденальной патологии // *Сучасна гастроентерология.* – 2002. – №9. – С.64-67.
18. Clinical efficacy and safety of pantoprazole in severe acid-peptic disease during up to 10 years maintenance treatment./ Heinze H., Preinfalk J., Athmann C. et al. // *Gut* 2003; 52 (Suppl. VI): A63.