

НЕКОТОРЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ МЕХАНИЗМОВ ЦИТОПРОТЕКЦИИ ПРИ ИНДОМЕТАЦИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГАСТРОПАТИИ

Ташкентская медицинская академия (г. Ташкент, Республика Узбекистан)

Данная работа является фрагментом НИР «Особенности изменения патогенетических механизмов при развитии различных патологических состояний и разработка оптимальных схем фармакотерапии», № гос. регистрации 01.070070.

Вступление. Одной из важнейших проблем, связанных с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), является их повреждающее действие на желудочно-кишечный тракт, способное приводить к тяжелым осложнениям. По разным источникам, гастродуоденальные побочные эффекты могут наблюдаться у 20-40% пациентов, регулярно принимающих НПВП. У 10-30% из них при эзофагогастродуоденоскопии выявляются язвы желудка и двенадцатиперстной кишки [8,23]. Больные с ревматическими заболеваниями, составляющие основной контингент лиц, использующих препараты этой группы, от язвенных кровотечений или перфорации язв умирают в 2 раза чаще, чем в общей популяции [21]. В связи с этим в последнее десятилетие к проблеме безопасного применения НПВП, профилактике и лечению желудочно-кишечных побочных эффектов привлечено особое внимание [16]. Однако методы профилактики и эффективного лечения НПВП-индуцированных гастропатий до конца не разработаны [3]. Скудность арсенала и недостаточная эффективность, высокая частота побочных действий лекарственных средств, применяемых для лечения и профилактики НПВП-гастропатий, диктуют необходимость поиска новых эффективных препаратов для лечения НПВП-гастропатий у больных с ревматическими заболеваниями [3,16]. Перспективными препаратами для лечения являются ингибиторы ангиотензинпревращающих ферментов (иАПФ). Установлено, что они стимулируют синтез простагландинов. Мы предположили, что аналогичный эффект они вызывают и в желудочно-кишечном тракте. Подтверждением этого могут служить результаты исследования С. А. Алексеенко и соавт. [2], которые установили язвозаживляющий эффект эналаприла у больных гипертонией и сопутствующей язвенной болезнью. Аналогичные данные приводят А. А. Гидоятов и соавт. [6], которые отмечали язвозаживляющий эффект эналаприла и ренитека при лечении больных с

сердечной недостаточностью с сопутствующей язвенной болезнью.

Цель исследования. Сравнительная оценка действия некоторых иАПФ, сайтотека, омепразола и их комбинаций на состояние слизистого барьера желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом.

Объект и методы исследования. Действие иАПФ, омепразола, сайтотека и комбинации омепразола с иАПФ и сайтотеком на слизистый барьер желудка изучено в эксперименте на 78 крысах-самцах смешанной популяции массой 160-200 г, которые находились на обычном рационе вивария. Содержание животных и эксперименты проводились согласно положений «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985).

Животные были разделены на 13 групп по 6 особей в каждой: 1-я группа – интактная, 2-я – животные с экспериментальным ревматоидным артритом (ЭРА), 3-я – животные с ЭРА и индометациновой гастропатией (ГЭРА), 4-я – ГЭРА+H₂O (без лечения), 5-я – ГЭРА+эналаприл, 6-я – ГЭРА+лизиноприл, 7-я – ГЭРА+каптоприл, 8-я – ГЭРА+омепразол, 9-я – ГЭРА+сайтотек, 10-я – ГЭРА+омепразол+эналаприл, 11-я – ГЭРА+омепразол+лизиноприл, 12-я – ГЭРА+омепразол+каптоприл, 13-я – ГЭРА+омепразол+сайтотек.

Используемые препараты вводили per os в виде водной суспензии в течение 10 дней в следующих дозах: эналаприл 10 мг/кг [15], лизиноприл 8 мг/кг [9], каптоприл 7,5 мг/кг [22], омепразол 50 мг/кг [7], сайтотек 0,2 мг/кг [20]. При комбинированном применении использовали те же дозы. Экспериментальную модель ревматоидного артрита воспроизводили однократным введением в заднюю правую лапку животного 0,2 мл адьюванта Фрейнда [14]. Индометацин-индуцированную гастропатию вызывали путем введения индометацина per os в виде водной суспензии в дозе 2,5 мг/кг в течение 5 дней [27].

Состояние слизистого барьера желудка оценивали путем определения содержания фракций нерастворимых гликопротеинов (НГП) в слизистой

Таблица 1
Содержание фракций НГП в слизистой желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом

Группа животных	Сиаловые кислоты, мкг в мл суспензии	Фукоза, мг в мл суспензии	Белок, мг в мл суспензии
Интактная	4,12±0,158	6,73±0,125	15,22±0,655
ЭРА	3,84±0,155	6,25±0,153	14,72±0,593
ГЭРА	1,22±0,067	2,78±0,100	7,65±0,257
ГЭРА+Н ₂ O (без лечения)	1,38±0,072	2,85±0,121	8,55±0,352
ГЭРА+эналаприл	2,22±0,047*	3,82±0,089*	9,92±0,400
ГЭРА+лизиноприл	2,47±0,085*	4,12±0,051*	10,12±0,397*
ГЭРА+каптоприл	3,27±0,041*	4,82±0,106*	11,75±0,546*
ГЭРА+омепразол	3,52±0,089*	4,12±0,076*	10,22±0,343*
ГЭРА+сайтотек	3,92±0,122*	5,32±0,089*	12,32±0,483*
ГЭРА+омепразол+эналаприл	4,32±0,074*	5,98±0,147*	12,88±0,584*
ГЭРА+омепразол+лизиноприл	4,52±0,105*	6,72±0,220*	13,98±0,625*
ГЭРА+омепразол+каптоприл	5,98±0,155*	8,72±0,173*	16,78±0,500*
ГЭРА+омепразол+сайтотек	7,37±0,133*	10,85±0,466*	19,62±0,569*

Примечание: * p<0,05 по сравнению с данными животных с ГЭРА без лечения.

желудка и количества функционирующих слизевырабатывающих клеток.

Для проведения биохимических исследований животных забивали одномоментной декапитацией под эфирным наркозом. Желудок извлекали, очищали, промывали холодным физиологическим раствором, удаляли преджелудок. Далее выскабливали слизистый слой, взвешивали и суспензировали в дистиллированной воде из расчета 30 мг/мл [18].

Содержание сиаловых кислот в суспензии определяли по методу Л. И. Линевика [10]. Для определения фукозы в суспензии НСГ пользовались методом, предложенным П. Д. Рабиновичем и соавт. [13]. Содержание белка определяли по методу О. Н. Lowry и соавт. [24].

Для определения количества слизевырабатывающих клеток из антрального отдела желудка брали кусочки ткани желудка и фиксировали их в 10% формалине для световой микроскопии. О содержании слизевырабатывающих клеток судили по общему количеству клеток в стандартном поле зрения на светооптических препаратах под увеличением 40x10.

Полученные результаты обрабатывали с помощью t-критерия Стьюдента стандартным пакетом программ Microsoft Excel. Различия считались значимыми при p<0,05.

Результаты исследований и их обсуждение. В **таблице 1** представлены результаты изучения содержания фракций НГП в слизистой желудка у животных с ГЭРА и эффективности применения

иАПФ, омепразола, сайтотека и их комбинаций с омепразолом. Как показали проведенные исследования, при ЭРА содержание фракций НГП практически не меняется. У животных с индометациновой ГЭРА наблюдалось значительное снижение фракций НГП. Содержание сиаловых кислот у них было ниже, чем у животных с ЭРА на 69,5%.

Содержание фукозы и белка снижалось соответственно на 55,5% и 48,1%. Эти результаты были достоверно ниже, чем в контрольной группе.

иАПФ, омепразол и сайтотек оказывают положительное влияние на содержание фракций НГП в слизистой ткани желудка. У животных, леченых эналаприлом, содержание сиаловых кислот было выше, чем у крыс без лечения на 60,8%, фукозы – на 34,5%, белка – на 29,7%. Аналогичные результаты получены и у животных, леченных лизиноприлом и омепразолом.

При лечении ГЭРА наиболее эффективными оказались каптоприл и сайтотек. У животных, леченных каптоприлом, содержание сиаловых кислот по сравнению с группой без лечения увеличилось на 136,2%, фукозы – на 69,7%,

белка – на 37,4%. Однако, несмотря на значительное увеличение, содержание изучаемых фракций НГП оставалось ниже, чем в контрольной группе.

В группе с сайтотеком содержание сиаловых кислот возросло на 183,3%, фукозы – на 87,3%, белка – на 44,1%. При комбинированном применении омепразола с другими препаратами регистрировалось потенцирование их цитопротективного эффекта в виде аддитивного фармакодинамического взаимодействия.

В группе животных, леченных омепразолом с эналаприлом, по сравнению с группой ГЭРА+Н₂O, содержание сиаловых кислот увеличивалось на 213%, фукозы – на 110,5%, белка – на 50,8%. Почти такое же взаимодействие наблюдалось при лечении омепразолом с лизиноприлом.

В группах животных, леченных омепразолом с каптоприлом и омепразолом с сайтотеком, взаимодействие препаратов было более значительным. Полученные данные значительно превышали контрольные значения. При лечении омепразолом с каптоприлом содержание сиаловых кислот, фукозы и белка увеличилось соответственно на 333,3%, 207% и 96,5%. В группе омепразола с сайтотеком уровень этих фракций возрастал соответственно на 433,3%, 281,7% и 129,6%. Эти результаты достоверно превышали контрольные цифры.

В **таблице 2** представлены результаты изучения функционирующих слизевырабатывающих клеток в слизистой ткани желудка при ГЭРА и эффективности применяемых препаратов и их комбинаций.

Таблица 2

Содержание слизиывающих клеток в слизистой желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом

Группа животных	Количество слизиывающих клеток в поле зрения
Интактная	60,33±1,72
ЭРА	56,85±2,10
ГЭРА	21,35±0,835
ГЭРА+Н ₂ О (без лечения)	25,68±0,963
ГЭРА+эналаприл	34,42±1,79*
ГЭРА+лизиноприл	38,13±1,37*
ГЭРА+каптоприл	46,92±1,70*
ГЭРА+омепразол	43,17±1,72*
ГЭРА+сайтотек	51,13±1,54*
ГЭРА+омепразол+эналаприл	48,55±1,35*
ГЭРА+омепразол+лизиноприл	55,60±1,59*
ГЭРА+омепразол+каптоприл	78,15±1,91*
ГЭРА+омепразол+сайтотек	85,37±1,43*

Примечание: * p<0,05 по сравнению с данными животных с ГЭРА без лечения.

Как видно из **таблицы 2**, у животных с ЭРА количество функционирующих клеток уменьшается на 5,8% (p<0,05). При ГЭРА, наряду со снижением содержания фракций НГП, происходит значительное уменьшение количества функционирующих слизиывающих клеток. У животных этой группы количество клеток было на 64,7% меньше, чем в контроле и на 62,5% меньше, чем у крыс с ЭРА. Из применяемых препаратов наиболее эффективными оказались каптоприл, омепразол и сайтотек. В группах животных, леченных эналаприлом и лизиноприлом, количество функционирующих клеток увеличилось соответственно на 34% и 48,4%, при лечении каптоприлом, омепразолом и сайтотеком – на 82,7%, 68,0% и 99,1%.

При комбинированном применении омепразола с эналаприлом количество слизиывающих клеток по сравнению с данными группы без лечения увеличилось на 89,0%.

Аналогичные изменения наблюдали и при применении омепразола с лизиноприлом. Наилучшие результаты были получены при комбинированном применении омепразола с каптоприлом и омепразола с сайтотеком. У животных этих групп количество клеток увеличивалось соответственно на 204,2% и 232,3%.

Установлено, что в полноценном функционировании НГП сиаловые кислоты и фукоза играют особую роль. Эти углеводные компоненты обеспечивают упругость и вязкость слизистого барьера [17]. Полученные у животных с ГЭРА результаты позволяют утверждать, что повреждение слизистого

барьера желудка обусловлено снижением синтеза НГП и его функциональной недостаточностью, характеризующейся изменением реологических свойств. В литературе отрицательное воздействие индометацина на слизистый барьер объясняется ингибированием ферментов ЦОГ, подавлением выработки простагландинов с последующим нарушением микроциркуляции. Мы предположили, что этот механизм не единственный. Вероятно, одной из причин повреждающего действия препарата является нарушение в биорегуляторной системе L-аргинин – окись азота как универсального механизма в пуске взаимообусловленных патогенетических механизмов повреждения клеток.

В литературе имеются убедительные данные о язвозаживляющем эффекте эналаприла [2,6]. Авторы связывают его со стимуляцией синтеза простагландинов. Мы предполагаем, что это один из механизмов положительного эффекта препарата, который является следствием корректирующего действия препарата на систему NO-образования. О. М. Михеева и соавт. [11] в клинико-экспериментальных исследованиях установили язвозаживляющее действие эналаприла на дефект слизистой оболочки желудка при язвенной болезни. Авторы утверждают, что этот эффект обусловлен улучшением микроциркуляции в слизистой желудка. Изучая влияние каптоприла и лизиноприла на состояние слизистой оболочки желудка у больных с артериальной гипертензией и остеоартритом, длительно принимающих НПВП, Е. Л. Никонов [12] установил, что иАПФ оказывают положительное влияние не только на сердечно-сосудистую систему, но и улучшают морфофункциональные показатели слизистой оболочки желудка. С. А. Алексеенко и соавт. [2] утверждают, что механизмы положительного влияния препаратов группы иАПФ на слизистую оболочку желудка требуют дальнейшего изучения. Возможно, они связаны с увеличением уровня эндогенного простагландина E2 и его цитопротективным действием.

Среди применяемых нами иАПФ наилучший цитопротективный эффект оказывал каптоприл, вероятно, благодаря наличию в химической структуре сульфгидрильной группы. Как известно, сульфгидрильная группа, необходимая для синтеза простаноидов и активации рецепторов простагландина, влияет на проницаемость мембран и сцепляет свободные радикалы. Это подтверждают и Nafeesa Mohd Ismail и соавт. [25], которые на модели аспирина-индуцированной гастропатии у крыс изучали влияние каптоприла и ранитидина на содержание простагландина E2, малонового диальдегида и на активность глутатионредуктазы. Установлено, что в отличие от ранитидина, каптоприл увеличивает уровень глутатионредуктазы, простагландина E2 и достоверно снижает содержание малонового диальдегида в слизистой желудка. Известно, что естественные аминокислоты, содержащие сульфгидрил (L-цистеин и метионин), а также содержащие сульфгидрил медикаментозные средства

предотвращают у крыс эрозии желудка, вызванные этанолом. Это свидетельствует о защитном действии сульфгидрильных соединений на слизистую оболочку желудка, а также о возможном опосредованном эффекте их на желудочную цитопротекцию, индуцированную простагландинами [26].

В литературе имеются разноречивые мнения о цитопротективном эффекте омепразола. Так, S. I. Chandranath и соавт. [19] утверждают, что ингибиторы протонной помпы (ИПП) оказывают цитопротективное действие за счет подавления кислотной агрессии и, возможно, за счет других неизвестных механизмов. E. Watanabe и соавт. [28] предполагают, что защитное действие ИПП на слизистую ткань желудка при повреждении её этанолом осуществляется через регулирование системы образования окиси азота, при этом количество простагландинов не меняется. Так или иначе, при комбинированном применении омепразола с иАПФ наблюдается усиление цитопротективного эффекта в виде аддитивного синергизма фармакодинамического эффекта препаратов. При этом более эффективна комбинация омепразола с каптоприлом.

Полученные нами результаты при применении сайтотека согласуются с данными других авторов [4]. Как утверждает Р. А. Абдулхаков [1], сайтотек, как и эндогенные простагландины, обладает способностью усиливать образование слизи и секрецию бикарбонатов, улучшать кровоток, стимулировать регенерацию эпителия слизистой оболочки желудка, снижать продукцию соляной кислоты.

Выводы.

1. При индометацин-индуцированной гастропатии препарат значительно подавляет синтез нерастворимых гликопротеинов в слизистом барьере и уменьшает количество функционирующих слизеобразующих клеток.

2. иАПФ оказывают цитопротективный эффект при лечении индометациновой гастропатии. Наиболее эффективен из них каптоприл, цитопротективный эффект которого равен таковому омепразола и сайтотека.

3. При комбинированном применении омепразола с иАПФ и с сайтотеком их цитопротективный фармакодинамический эффект увеличивается в виде аддитивного синергизма. Наиболее эффективны комбинации омепразола с каптоприлом и омепразола с сайтотеком.

Перспективы дальнейших исследований.

Планируется изучение эффективности использованных препаратов и их комбинаций на лабораторные показатели при НПВП-нефропатии. Клиническое подтверждение полученных нами результатов позволит внедрить комбинацию омепразола с иАПФ для одновременного лечения и профилактики НПВП гастро- и нефропатии у больных. В настоящее время проводятся исследования влияния использованных препаратов на процессы окислительного стресса, NO-образования и коллагенообразования в желудке и почках при НПВП гастро- и нефропатии в эксперименте.

Литература

1. Абдулхаков Р. А. Современные принципы лечения язвенной болезни / Р. А. Абдулхаков // Казанский мед. журн. – 2002. – Т. 83, №3. – С. 233-235.
2. Алексеенко С. А. Влияние эналаприла, лизиноприла и амлодипина на течение хронического гастрита у больных артериальной гипертензией / С. А. Алексеенко, С. С. Тимошин, А. Р. Авилова [и др.] //Клин. мед. – 2004. – №9. – С. 42-45.
3. Ахмедов В. А. Гастропатия, обусловленная НПВП: от понимания механизмов развития к разработке стратегии лечения и профилактики / В. А. Ахмедов, В. А. Винжегина, А. Н. Судакова, Е. И. Розенблит // Тер. арх. – 2007. – №2. – С. 81-85.
4. Варварина Г. Г. Участие системы простагландинов в процессе образования и заживления экспериментальной язвы / Г. Г. Варварина, Е. В. Ткаченко // Санкт-Петербург – Гастро-2012: Материалы 14-го междунар. Славяно-Балтийского науч. форума. – СПб, 2012. – С. 42.
5. Гидолятов А. А. Ренитек и эднит в лечении сердечной недостаточности при сопутствующей язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / А. А. Гидолятов, Ф. И. Зейналов, А. А. Вердиев, Ф. М. Абдуллаев // Клин. мед. – 2000. – № 10. – С. 40-42.
6. Даминов Ш. Н. Сравнительная оценка действия кваматела и омеза на систему глутатиона различных отделов пищеварительной системы при экспериментальной язве двенадцатиперстной кишки / Ш. Н. Даминов, Ф. Х. Иноятова // Экспер. и клин. фармакол. – 1998. – №4. – С. 26-28.
7. Карасёва Г. А. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения / Г. А. Карасёва // Мед. новости. – 2012. – №8. – С. 21-22.
8. Ковалева М. В. Оценка гипотензивного эффекта и побочного действия генерического препарата лизиноприл / М. В. Ковалева, В. Ю. Афонин, В. В. Шилев [и др.] // Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: Материалы Рос. науч. конф. с междунар. участием. – СПб, 2011. – С. 17.
9. Линевик Л. И. Успехи биологической химии / Л. И. Линевик. – М., 1962. – Т. 4. – 193 с.
10. Михеева О. М. Клинико-экспериментальное обоснование положительного воздействия гипотензивных препаратов на дефект слизистой оболочки желудка при язвенной болезни / О. М. Михеева, Л. Б. Лазебник, Н. И. Белостоцкий, С. Г. Хомерики // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2007. – №5. – С. 11-20.
11. Никонов Е. Л. Влияние антигипертензивной терапии на состояние слизистой оболочки желудка у больных артериальной гипертензией и остеоартритом, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) / Е. Л. Никонов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – №5. – С. 49.
12. Рабинович П. Д. Биологическое окисление и основные функции желудка у больных язвенной болезнью / П. Д. Рабинович, П. В. Милюшкин // Тер. арх. – 1979. – № 11. – С. 103-105.

13. Синяченко О. В. Экспериментальный ревматоидный артрит / О. В. Синяченко, Э. Ф. Баринов, С. В. Зяблицев [и др.] // Ревматология. – 1991. – №3. – С. 36-40.
14. Тимошин С. С. Участие нейропептидов в поддержании тканевого гомеостаза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта / С. С. Тимошин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. (Приложение №14: Материалы XVI сессии Академической школы-семинара им. А. М. Уголева и современные проблемы физиологии и патологии пищеварения). – 2001. – №4. – С. 38-43.
15. Шептулин А. А. Современные возможности лечения и профилактики НПВП-индуцированной гастропатии / А. А. Шептулин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – № 1. – С. 15-19.
16. Якубов А. В. Изучение влияния тройной терапии омепразолом, кларитромицином и рифампицином на содержание НГП в ткани слизистой желудка / А. В. Якубов, А. А. Хамраев // Гастроэнтерология и диетология ингибированная муамолари: Республика илмий амалий анжумани материаллари. – Тошкент, 2005. – Б. 218-219.
17. Bell A. E. Properties of gastric and duodenal mucus: Effect of protivolizis disulfide reduction, bibe, acid, ethanol, and hypertonicity on mucus gel structure / A. E. Bell, L. A. Sellers, A. Allen, W. J. Cunliffe // Gastroenterology. – 1995. –Vol. 88, № 1. – P. 269-280.
18. Chandranath S. I. A comparative study on the activity of lansoprazole, omeprazole and PD-136450 on acidified ethanol-and indomethacin-induced gastric lesions in the rat / S. I. Chandranath, S. M. Bastaki, J. Singh // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2002. – Vol. 29, №3. – P. 173-180.
19. de Oliveira P. G. Influence of misoprostol, a synthetic prostaglandin E1 analog, on the healing of colonic anastomoses in rats / P. G. de Oliveira, E. G. Soares, F. Aprilli // Dis. Colon. Rectum. – 1994. –Vol. 37, №7. – P. 660-663.
20. Fleishmann R. Long term safety of etanercept in elderly subject with rheumatic disease / R. Fleishmann, S. Baumgartner, M. Weisman [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65. – P. 379-384.
21. Gvozdjбковб А. Captopril increased mitochondrial coenzyme Q₁₀ level, improved respiratory chain function and energy production in the left ventricle in rabbits with smoke mitochondrial cardiomyopathy / A. Gvozdjбковб, F. Љимко, J. Kucharsкб [et al.] // J. Biofactors. – 1999. – Vol. 10, №1. – P. 61-65.
22. Hayashi Y. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel injuries identified by double-balloon endoscopy / Y. Hayashi, H. Yamamoto, H. Kita [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11(31). – P. 4861-4864.
23. Lowry O. H. Protein measurement with the folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr, // J. Biol. Chem. – 1951. –Vol. 193, № 1. –P. 265-275.
24. Nafeeza M. I. Effects of captopril on factors affecting gastric mucosal integrity in aspirin-induced gastric lesions in Sprague-Dawley rats / M. I. Nafeeza, Ibrahim Abdel Aziz Ibrahim, M. B. Najihah // Arch. Med. Sci. – 2012. – № 1. –P. 1-6.
25. Szabo S. Early vascular injury and vascular permeability in gastric mucosal injury caused by ethanol in the rat / S. Szabo, I. S. Trier, A. Broun // Gastroenterology. – 1985. – Vol. 88, №3. – P. 228-236.
26. Wallace J. L. Cyclooxygenase 1 contributes to inflammatory responses in rats and mice: implications for gastrointestinal toxicity / J. L. Wallace, A. Bak, H. Webb, Mckhight [et al.] // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 115. – P. 101-109.
27. Watanabe T. Cytoprotective effect of rabeprazole against ethanol-induced gastric mucosal damage: possible involvement of nitric oxide / T. Watanabe, K. Higuchi, K. Tominaga [et al.] // Drugs Exp. Clin. Res. – 2000. – Vol. 26, №2. – P. 41-45.

УДК 616. 33-002. 44-085. 2

ДЕЯКІ ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ МЕХАНІЗМІВ ЦИТОПРОТЕКЦІЇ ПРИ ІНДОМЕТАЦИН-ІНДУКОВАНІЙ ГАСТРОПАТІЇ

Усманова Ш. Е., Якубов А. В., Хамраєв А. А.

Резюме. На експериментальній моделі індометацин-індукованої гастропатії у щурів вивчена дія іАПФ, омепразола, сайтотека і їх комбінацій на стан слизового бар'єру шлунку. Встановлено, що при індометацин-індукованої гастропатії індометацин значно пригнічує синтез нерозчинних глікопротеїнів в слизовому бар'єрі, і зменшує кількість функціонуючих клітин, що виробляють слиз. іАПФ здійснюють цитопротективний ефект при лікуванні індометацинової гастропатії. Найбільш ефективним виявився каптоприл, цитопротективний ефект якого рівний ефекту омепразола і сайтотека.

При комбінованому застосуванні омепразола з іАПФ і з сайтотекою їх цитопротективний фармакодинамічний ефект збільшується у вигляді аддитивного синергізму. Найбільш ефективні комбінації омепразола з каптоприлом і омепразола з сайтотекою.

Ключові слова: індометацин, гастропатія, цитопротекція, лікування.

УДК 616. 33-002. 44-085. 2

НЕКОТОРЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ МЕХАНИЗМОВ ЦИТОПРОТЕКЦИИ ПРИ ИНДОМЕТАЦИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГАСТРОПАТИИ

Усманова Ш. Э., Якубов А. В., Хамраев А. А.

Резюме. На экспериментальной модели индометацин-индуцированной гастропатии у крыс изучено действие иАПФ, омепразола, сайтотека и их комбинаций на состояние слизистой барьера желудка. Установлено, что при индометацин-индуцированной гастропатии индометацин значительно подавляет синтез нерастворимых гликопротеинов в слизистой барьере и уменьшает количество функционирующих слизеобразующих клеток. иАПФ оказывают цитопротективный эффект при лечении индометациновой гастропатии. Наиболее эффективным оказался каптоприл, цитопротективный эффект которого равен таковому омепразола и сайтотека.

При комбинированном применении омепразола с иАПФ и с сайтотеком их цитопротективный фармакодинамический эффект увеличивается в виде аддитивного синергизма. Наиболее эффективны комбинации омепразола с каптоприлом и омепразола с сайтотеком.

Ключевые слова: индометацин, гастропатия, цитопротекция, лечение.

UDC 616. 33-002. 44-085. 2

Some Pathways of Correction of Cytoprotection Mechanisms in Indometacin-Induced Gastropathy

Usmanova Sh. E., Yakubov A. V., Khamraev A. A.

Abstract. Effect of inhibitors of angiotensin-converting enzyme (iACE) omeprazole, cytotek and their combinations on a state of gastric mucous barrier was studied on experimental model of indometacin-induced gastropathy in rats.

Animals were divided into 13 groups each one of 6 rats: 1st group – intact, 2nd – animals with experimental rheumatoid arthritis (ERA), 3rd – animals with ERA and indometacin gastropathy (GERA), 4th – GERA+H₂O (without treatment), 5th – GERA + enalapril, 6th – GERA + lysinopril, 7th – GERA + captopril, 8th – GERA + omeprazole, 9th – GERA + cytotek, 10th – GERA + omeprazole + enalapril, 11th – GERA + omeprazole + lysinopril, 12th – GERA + omeprazole + captopril, 13th – GERA + omeprazole + cytotek.

Preparations used were administered per os as water suspension during 10 days in the following doses: enalapril 10mg/kg, lysinopril 8 mg/kg, captopril 7,5mg/kg, omeprazole 50mg/kg, cytotek 0,2 mg/kg. Experimental model of rheumatoid arthritis was reproduced by a single administration of 0,2 ml Freund's adjuvant into posterior right leg of animal. Indometacin-induced gastropathy was challenged by administration of indometacin per os as water suspension at a dose 2,5 mg/kg during 5 days.

How showed studies performed, content of insoluble glycoprotein (IGP) fractions does not practically change for ERA. Substantial reduction of IGP fractions observed to be in animals with indometacin ERA. Composition of sialic acids in them was 69,5% lower than in animals with ERA. Composition of fucose and protein was reducing 55,5% and 48,1% respectively. These results were reliably lower than in control group.

Captopril and cytotek were the most effective in treatment of GERA. Content of sialic acids in animals treated by captopril was increasing 136,2%, fucose – 69,7%, protein – 37,4% as compared with a group without treatment. But despite of substantial increase in fractions studying IGP remained lower than in control group. Content of sialic acids in a group with cytotek was increasing 183,3%, fucose – 87,3%, protein – 44,1%.

In combined using of omeprazole with captopril content of sialic acids, fucose and protein was increasing 333,3%, 207% and 96,5% respectively. In group of omeprazole with cytotek a level of these fractions was increasing 433,3%, 281,7% and 129,6% respectively. These results reliably exceeded control values.

In animals with ERA a quantity of the functioning cells was decreasing 5,8% (p<0,05). In GERA equally with reduction of IGP fractions content a considerable decrease in a number of the functioning mucus-producing cells was appeared. In animals of this group a number of cells was 64,7% lower than in control, and 62,5% lower than in rats with ERA.

In groups of animals treated by enalapril and lysinopril a number of the functioning cells was increasing 34% and 48,4% respectively, in treatment with captopril> omeprazole and cytotek – 82,7%, 68,0% and 99,1% respectively. The best results were obtained in combined using of omeprazole with captopril and omeprazole with cytotek. In animals of these groups a number of cells was increasing 204,2% and 232,3% respectively.

It was established based on results of studies that iACE have cytoprotective effect in treatment of indometacin gastropathy. The most effective was captopril, which cytoprotective effect equals that in omeprazole and cytotek. Combined using of omeprazole and iACE and cytotek and their cytoprotective pharmacodynamic effect was increasing as additive synergism. The most effective are combinations of omeprazole with captopril and omeprazole with cytotek.

Key words: indometacin, gastropathy, cytoprotection, treatment.

Рецензент – проф. Дев'яткіна Т. О.

Стаття надійшла 4. 04. 2014 р.