

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ И-АПФ, ОМЕПРАЗОЛА, САЙТОТЕКА И ИХ КОМБИНАЦИЙ НА ПРОЦЕССЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА ПРИ ИНДОМЕТАЦИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГАСТРОПАТИИ

Ш.Э. УСМАНОВА, А.В. ЯКУБОВ

Ташкентская Медицинская Академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

АЙРИМ ААО-И, ОМЕПРАЗОЛ, САЙТОТЕК ВА УЛАРНИНГ КОМБИНАЦИЯСИНИНГ ИНДОМЕТАЦИН ИНДУЦИРЛАНГАН ГАСТРОПАТИЯЛАРДАГИ ОШҚОЗОН ШИЛЛИК ҚАВАТИ ОКСИДЛАНИШ СТРЕСС ЖАРАЁНЛАРИГА ТАЪСИРИ

Ш.Э. УСМАНОВА, А.В. ЯКУБОВ

Тошкент Тиббиёт Академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент шаҳри

EFFECT OF SOME I-ACE OMEPRAZOLE, CYTOTEK AND THEIR COMBINATIONS ON OXIDATIVE STRESS PROCESSES AND NO-FORMATION IN GASTRIC MUCOSA IN INDOMETACIN-INDUCED GASTROPATHY

SH.E. USMANOVA, A.V. YAKUBOV

Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent

Таърибада ревматоидли артрит чақирилган каламушлар индометацин – индуцирланган гастропатияси моделида омепразол, ААО-И, сайтотек, ҳамда уларнинг комбинациясининг ошқозон шиллиқ қаватидаги оксидланиш стресс кўрсаткичлари ва NO – ҳосил бўлиш жараёнларига таъсири ўрганилди. Ошқозоннинг индометацин таъсирида шикастланишининг сабабларидан бири сифатида оксидланиш – стресс жараёнларининг кучайиши, ҳамда NO – ҳосил бўлиш ферментларининг активлиги ва субстрати миқдорининг камайиши аниқланди. Индометацин – индуцирланган гастропатияларни даволашда омепразолни ААО-И, ҳамда сайтотек билан бирга қўллаш аддитив синергизм типидagi фармакодинамика биргаликдаги ўзаро таъсирга олиб келади.

Калим сўзлар: ААО-И, омепразол, сайтотек, оксидланиш стресс, азот оксиди, ошқозон.

Effectiveness of effect of omeprazole, I-ACE, cytotek and their combinations on indices of oxidative stress and NO-formation in gastric mucosa was investigated on a model of indometacin-induced gastropathy in rats with experimental rheumatoid arthritis. It was established that one of the causes of gastric damage with indometacin is intensification of oxidative stress processes and reducing substrates' composition and activity of NO-formation enzymes. Omeprazole, I-ACE and cytotek correct disordered processes in system of L-arginine-nitrogen oxide and have an antioxidant effect. Captopril and cytotek are most effective in this effect. Combined application of omeprazole and I-ACE and cytotek resulted in pharmacodynamic interrelation of preparations as additive synergism in treatment of indometacin-induced gastropathy.

Key words: I-ACE, omeprazole, cytotek, oxidative stress, nitrogen oxide, stomach.

Введение. Выбор препарата для лечения индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) гастропатий у пациентов с ревматологическими заболеваниями представляет значительные трудности, прежде всего, в связи с необходимостью проведения противоязвенного лечения на фоне продолжения терапии НПВП [2]. У многих пациентов, поступивших в ревматологический стационар из-за обострения основного заболевания, при выявлении язв или эрозий верхних отделов желудочно-кишечного тракта, НПВП не могут быть отменены даже временно, так как это может привести к значительному ухудшению состояния и усилению суставного синдрома [1, 4]. В патогенезе НПВП-гастропатии немаловажное значение имеет состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) в слизистой желудка [3, 5]. В последнее время по-

явились данные о том, что иАПФ оказывают на процессы ПОЛ и NO-образования в различных органах корригирующее действие [6]. Это обстоятельство послужило основанием для изучения эффективности некоторых иАПФ при индометацин-индуцированной гастропатии у животных.

Цель нашего исследования – сравнительное изучение действия некоторых иАПФ, сайтотека, омепразола и их комбинаций на процессы ПОЛ и NO-образования в слизистой желудка при индометациновой гастропатии у животных с экспериментальным ревматоидным артритом.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные исследования проводили на 78 крысах-самцах смешанной популяции массой 160-200 г, которые находились на обычном рационе вивария. Животные были разделены на 13 групп по 6 особей в каждой.

1-я группа была интактной,
 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.

Ревматоидный артрит воспроизводили однократным введением в заднюю правую лапку 0,2 мл адъюванта Фрейнда. Индометацин-индуцированную гастропатию вызывали путем введения индометацина *per os* в виде водной суспензии в дозе 2,5 мг/кг в течение 5 дней. Используемые препараты вводили *per os* в виде водной суспензии в течение 10 дней в следующих дозах: эналаприл 10 мг/кг, лизиноприл 8 мг/кг, каптоприл 7,5 мг/кг, омепразол 50 мг/кг, сайтотек 0,2 мг/кг. При комбинированном применении препараты вводили в тех же дозах.

Для проведения биохимических исследований животных забивали путем одномоментной декапитации под эфирным наркозом. Извлекали

желудок, затем его очищали, промывали холодным физиологическим раствором, удаляли преджелудок. Далее выскабливали слизистый слой, взвешивали и суспензировали в дистиллированной воде из расчета 30 мг/мл.

Для оценки состояния ПОЛ определяли продукты ПОЛ и активность ферментов антиоксидантной системы (АОС) в надосадочной фракции гомогената. Содержание малонового диальдегида (МДА) в надосадке определяли по методу Л.И. Андреевой и соавт.. Хемилюминесцирующие (ХЛ) продукты ПОЛ определяли по методике Ю.А. Владимирова, А.И. Арчакова.

Состояние АОС оценивали по активности ее основных ферментов – каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Активность каталазы определяли в надосадочной фракции гомогената слизистой ткани желудка по методу М.А. Королюка и соавт., СОД – по проценту восстановления нитросинего тетразолия в щелочной среде, результат выражали в условных ЕД на мин/мг белка.

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

Результаты и их обсуждение. В таблице 1 приведены результаты изучения влияния иАПФ, омепразола и сайтотека на показатели ПОЛ в слизистой желудка при индометациновой гастропатии у животных с ЭРА.

Таблица 1.

Показатели окислительного стресса в слизистой желудка при индометациновой гастропатии у животных с ЭРА

Группа животных	МДА, нмоль/мин/мг белка	ХЛ, имп/с	Каталаза, мкат/мин/мг белка	СОД, УЕ/мин/мг белка
Контроль	7,24±0,329	139,8±4,16	101,6±2,95	351,8±7,30
ЭРА	7,51±0,322	135,7±3,96	97,1±2,94	345,7±7,38
ГЭРА	16,68±0,550	390,1±5,51	40,1±1,69	165,6±4,69
ГЭРА+H ₂ O	15,52±0,485	375,6±5,98	39,6±1,40	168,5±4,08
ГЭРА+	9,55±0,345*	196,5±4,40*	70,9±2,99*	240,7±6,06*
эналаприл				
ГЭРА+	9,14±0,294*	182,4±3,91*	72,8±2,41*	211,5±4,66*
лизиноприл				
ГЭРА+	8,12±0,322*	171,2±4,58*	80,4±2,81*	280,9±13,38*
каптоприл				
ГЭРА+	12,51±0,454*	218,5±6,92*	60,7±1,98*	207,3±5,21*
омепразол				
ГЭРА+сайтотек	8,98±0,477*	190,8±4,56*	71,3±3,13*	220,8±4,53*
ГЭРА+омепразол+эналаприл	7,85±0,282*	176,1±4,40*	80,6±3,03*	270,6±4,89*
ГЭРА+омепразол+лизиноприл	7,11±0,241*	170,4±3,56*	83,5±3,17*	285,4±8,05*
ГЭРА+омепразол+каптоприл	5,12±0,193*	150,8±3,20*	89,5±3,19*	321,3±7,29*
ГЭРА+омепразол+сайтотек	6,08±0,201*	147,3±4,40*	93,7±2,54*	315,1±6,96*

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с показателями животных без лечения.

Как видно из таблицы, при ЭРА показатели ПОЛ практически не меняются. Индометацин значительно ускоряет процессы окислительного стресса. У животных этой группы содержание продуктов ПОЛ, МДА и ХЛ было соответственно на 130,4 и 179,0% выше контрольных значений. Активность каталазы снижалась более чем в 2,5 раза, а СОД более чем в 2 раза. иАПФ, омепразол и сайтотек оказывают на слизистую ткань желудка антиоксидантный эффект. У животных с эналаприлом по сравнению с показателями группы ГЭРА+H₂O содержание МДА снижалось на 38,5%, а ХЛ на 47,7%. Активность каталазы увеличивалась на 79,0%, СОД на 42,8% (табл. 1).

Почти такой же антиоксидантный эффект наблюдался у крыс, леченных лизиноприлом. Однако более выраженный эффект отмечался при лечении каптоприлом. В этой группе содержание МДА и ХЛ снижалось соответственно на 47,7 и 44,4%, активность каталазы увеличивалась на 103,0%, СОД на 66,7%. Антиоксидантный эффект регистрировался и при лечении омепразолом. У крыс этой группы содержание продуктов ПОЛ и активность ферментов АОС достоверно отличались от таковых в группе без лечения. При лечении сайтотеком антиоксидантный эффект был сопоставим с таковым в группе с лизиноприлом. При комбинации омепразола с другими препаратами их антиоксидантный эффект потенцируется. В группе омепразола с эналаприлом содержание МДА и ХЛ по сравнению с группой без лечения снижалось соответственно на 49,5% и на 53,2%. Отмечалось также более выраженное увеличение активности каталазы на 103,5% и СОД на 60,6%. В группе омепразола с лизиноприлом содержание МДА, ХЛ и активность каталазы практически не отличались от таковых в группе омепразола с эналаприлом. Только активность СОД была достоверно высокой. У животных, леченных омепразолом с каптоприлом, снижение содержания продуктов ПОЛ и увеличение активности ферментов АОС было значительным. Изучаемые показатели достоверно отличались от контроля. Содержание МДА и ХЛ снижалось на 67,1% и на 59,9%, активность каталазы возрастала на 126,0%, СОД на 90,7%. В группе омепразола с сайтотеком содержание МДА и ХЛ уменьшалось соответственно на 60,9% и 60,8%, а активность каталазы и СОД увеличивалась на 136,6% и на 87,0%.

Выводы. Одной из причин повреждения желудка индометацином является усиление процессов окислительного стресса и снижение содержания субстрата и активности ферментов NO-образования.

Литература:

1. 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.
2. Дроздов В.П. Гастропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами: патогенез, профилактика и лечение. // Consiliummedicum. –2005. –Прил.1.–С.3-7.
3. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Леонов В.М. Профилактика НПВС-гастропатий у больных с факторами риска желудочно-кишечных кровотечений//Леч. врач.–2006.–№2.–С.92-94.
4. Шамсиев А. М. и др. Результаты лечения врожденного пилоростеноза у детей //Рецензенты. – С. 111.
5. Шептулин А.А. Современные возможности лечения и профилактики НПВП-индуцированной гастропатии // Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.–2006.–№1.–С.15-19.
6. Akhmedov M. A., Shamsiev A. M. Acute dilation of the stomach in a 13-year-old child //Vestnik khirurgii imeni II Grekova. – 1970. – Т. 105. – №. 12. – С. 82.

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ И-АПФ, ОМЕПРАЗОЛА, САЙТОТЕКА И ИХ КОМБИНАЦИЙ НА ПРОЦЕССЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА ПРИ ИНДОМЕТАЦИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГАСТРОПАТИИ

Ш.Э. УСМАНОВА, А.В. ЯКУБОВ

Ташкентская Медицинская Академия,
Республика Узбекистан, г. Ташкент

На модели индометацин-индуцированной гастропатии у крыс с экспериментальным ревматоидным артритом изучено влияние омепразола, иАПФ, сайтотека и их комбинаций на показатели окислительного стресса и NO-образования в слизистой желудка. Установлено, что одной из причин повреждения желудка индометацином является усиление процессов окислительного стресса и снижение содержания субстрата и активности ферментов NO-образования. При лечении индометацин-индуцированной гастропатии комбинированное применение омепразола с иАПФ и сайтотеком приводит к фармакодинамическому взаимодействию в виде аддитивного синергизма.

Ключевые слова: и-АПФ, омепразол, сайтотек, окислительный стресс, окись азота, желудок.