

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ, ЦИТОПРОТЕКТОРОВ И ИХ КОМБИНАЦИЙ НА ПОКАЗАТЕЛИ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА В СЛИЗИСТОЙ ТКАНИ ЖЕЛУДКА ПРИ ИНДОМЕТАЦИНОВОЙ ГАСТРОПАТИИ

Рахматуллаева Г.К., Хамраев А.А., Шукурова Ф., Парпибаева Д.А.

## ИНДОМЕТАЦИНЛИ ГАСТРОПАТИЯДА МЕЪДА ШИЛЛИҚ ҚАВАТИ ТЎҚИМАСИДА АЗОТ ОКСИДИ СИНТЕЗИ КЎРСАТКИЧЛАРИГА БАЪЗИ ПРОТОН ПОМПАСИ ИНГИБИТОРЛАРИ, ЦИТОПРОТЕКТОРЛАР ВА УЛАРНИНГ КОМБИНАЦИЯСИ ТАЪСИРИ САМАРАСИНИ БАҲОЛАШ

Рахматуллаева Г.К., Хамраев А.А., Шукурова Ф., Парпибаева Д.А.

## EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE ACTION OF CERTAIN PROTON PUMP INHIBITORS, CYTOPROTECTORS AND THEIR COMBINATIONS ON THE PERFORMANCE OF THE SYNTHESIS OF NITRIC OXIDE IN THE GASTRIC MUCOSA DURING INDOMETHACIN GASTROPATHY

Rakhmatullaeva G.K., Khamrayev A.A., Shukurova F., Parpibaeva D.A.

Ташкентская медицинская академия

**Мақсад:** индометацинли гастропатияда меъда шиллиқ қавати тўқимасида азот оксиди синтези кўрсаткичларига баъзи протон помпаси ингибиторлари, цитопротекторлар ва уларнинг комбинацияси таъсири самарасини баҳолаш. **Материал ва усуллар:** биокимёвий текширувлар 14 та гуруҳ ҳайвонларда амалга оширилди. Тадқиқот учун 10 кунлик дорилар қабул қилинди. Биокимёвий тадқиқотлар учун ҳайвонларни бир марталик декапитация қилиш йўли билан анестезия остида ошқозон ташқарига чиқарилган, ювилган, шиллиқ қаватланган ва тўхтатилган. **Натижа:** Де-нол ва пепсан-Р NO ҳосил бўлишини рағбатлантирадиган ва сукральфат бу кўрсаткичга таъсир қилмайдиган деб топилди. Кўринишидан, де-нол ва пепсан-Рнинг самарадорлиги NO ҳосил бўлишининг асосий ферменти НАДФН-диафораза фаолиятига уларнинг самарали таъсиридан келиб чиқади. **Хулоса:** ИГда шиллиқ тўқимасида азот оксиди синтези нисбатан омега-3 кислоталарининг босувчи самараси механизмларининг бири бўлиб унинг NO-ҳосил бўлиш жараёнларига ингибиторлар таъсири ҳисобланади. Сукральфат бу механизмларга таъсир қилмайди.

**Калит сўзлар:** индометацинли гастропатия, NO-маҳсулот, цитопротекторлар.

**Objective:** To evaluate the effectiveness of the action of certain proton pump inhibitors, cytoprotectors, and their combinations on the performance of the synthesis of nitric oxide in the gastric mucosa in indomethacin gastropathy. **Material and Methods:** Biochemical studies were conducted on 14 groups of animals: 1 group - intact; Group 2 - animals with indomethacin gastropathy (IG); Group 3 - animals with IG treated with distilled water for 10 days (without treatment); Group 4 - animals with IG treated with omeprazole for 10 days; Group 5 - animals with IG treated with rabeprazole for 10 days; 6 group - animals with IG + de-nol - 10 days; Group 7 - animals with IG + sucralfat 10 days; Group 8 - animals with IG + pepsan-R - 10 days; Group 9 - animals with IG + omeprazole + de-nol - 10 days; Group 10 - animals with IG + omeprazole + sucralfate - 10 days; Group 11 - animals with IG + omeprazole + pepsan-P - 10 days; 12 group - animals with IG + rabeprazol + de-nol - 10 days; Group 13 - animals with IG + rabeprazole + sucralfate - 10 days; 14 group - animals with IG + rabeprazole + pepsan-P - 10 days. For biochemical studies, animals were scored under ether anesthesia by single-step decapitation. Removed the stomach, washed, scraped mucous and slurried. **Results:** We found that de-nol and pepsan-P stimulate NO-formation, but sucralfate does not affect. Our results suggest that the effectiveness of de-nola and pepsan-P is due to their inductive effect on the activity of the key enzyme NO-formation - NADPH diaphorase. **Conclusions:** 1. Sucralfate does not affect these mechanisms. Rabeprazole, de-nol and pepsan-P to a single degree stimulate NO in the mucous tissue of the stomach during IG. 2. For the stimulation of NO-formation in the mucous tissue of the stomach is more effective is the combined use of rabeprazole with pepsan-P and rabeprazole with de-nol and less effective omeprazole with pepsan-R.

**Key words:** indomethacin gastropathy, NO formations, cytoprotectors.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее распространенных лекарственных средств, часто применяемых для лечения различных заболеваний [2,3,8]. Многие нестероидные противовоспалительные препараты входят в списки безрецептурного отпуска в аптеках, т. е. легкодоступны для населения. Многие больные принимают их без предварительной консультации с лечащим врачом. Следствием такого бесконтрольного приема НПВП является появление

их побочных действий [1,3,7,22]. Полагают, что повреждение желудка или двенадцатиперстной кишки при приеме НПВП возникают примерно у каждого пятого пациента [23]. Наиболее серьезными осложнениями являются кровотечения и перфорация, в основном определяющие смертность, связанную с использованием этой группы препаратов [4,5,9].

В последние годы исследователи проводят изучение влияния NO на метаболические процессы в слизистой гастродуоденальной зоне и на ее цито-

Показатели синтеза NO в слизистой ткани желудка при ИГ у животных, получавших ингибиторы протонной помпы и цитопротекторы

Группа животных	Продукты NO, мкмоль/мг белка	p	НАДФ-Н диафоразы, нмоль/мин/мг белка	p
Интактная	12,40±1,10		18,53±1,12	
ИГ	5,82±0,54		7,46±0,60	
ИГ+Н <sub>2</sub> O	6,49±0,48		8,31±0,61	
ИГ+омепразол	4,12±0,29	<0,001	4,85±0,31	<0,001
ИГ+рабепразол	8,95±0,51	<0,01	12,39±0,97	<0,01
ИГ+де-нол	7,88±0,30	<0,05	12,74±0,82	<0,001
ИГ+сукральфат	5,92±0,54	>0,05	8,88±0,69	>0,05
ИГ+пепсан-Р	9,42±0,54	<0,001	14,69±1,01	<0,001

Примечание. P – достоверно по сравнению с данными без лечения.

протекцию [10]. Установлено, что NO взаимодействует с простагландинами в поддержании целостности слизистой оболочки желудка [18]. К числу наиболее важных факторов защиты слизистой гастродуоденальной зоны следует отнести окись азота. В связи с этим становится очевидной необходимость оценки влияния используемых нами препаратов и их комбинаций на показатели NO-образования в слизистой ткани желудка при НПВП-гастропатии [19,20].

#### Цель исследования

Оценка эффективности влияния некоторых НПВС и их комбинаций на показатели NO-образования в слизистой ткани желудка при НПВП-гастропатии.

#### Материал и методы

Экспериментальные исследования проводились на 84 белых крысах самцах половозрелого возраста массой 170-190 г.

Для биохимических исследований животные были разделены на 14 групп: 1-я группа – интактные животные; 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. Для проведения биохимических исследований животных забивали под эфирным наркозом путем одномоментной декапитации. Извлекали желудок, промывали, выскабливали слизистую и суспензировали.

NO в слизистой ткани изучали путем определения содержания его продуктов нитритов, нитратов в надосадочной фракции гомогената слизистой. Метод основан на изменении окраски опытного образца при добавлении 0,6% раствора сульфаниловой кислоты в 20% растворе HCl и 0,1% раствора N-нафтилэтилендиамина. Интенсивность окраски измеряли на спектрофотометре при длине волны 548 нм. Количество продуктов выражали в мкмоль/мг белка.

Активность маркера фермента NO-синтазы – НАДФН диафоразы определяли по методу V.T. Нора и соавт. в модификации А.С. Комарина и соавт. Результаты выражали в нмоль/мин/мг белка.

#### Результаты и обсуждение

Данные о влиянии ингибиторов протонной помпы и цитопротекторов на показатели синтеза NO в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии представлены в таблице.

Необходимо отметить, что одним из механизмов повреждающего действия индометацина на слизистую гастродуоденальной зоны является его отрицательное влияние на активность НАДФ-Н диафоразы. В группе животных с ИГ наблюдалось снижение содержания продуктов NO более чем в 2 раза и активности НАДФ-Н диафоразы (NO синтазы) почти в 2,5 раза. В группе без лечения (Н<sub>2</sub>O) эти изменения сохранялись.

В группе животных, леченных омепразолом, имел место ингибирующий эффект препарата на процессы NO-образования. Содержание продуктов NO по сравнению с таковым у животных без лечения снижалось на 36,5%, а активность фермента – на 41,7%.

У животных, леченных рабепразолом, де-нолом и пепсаном-Р, наблюдался стимулирующий эффект препаратов. При применении рабепразола содержание продуктов NO увеличивалось на 37,9%, а активность фермента на 49,1%. Почти такие же результаты были получены и при применении де-нола и пепсана-Р.

У животных, леченных сукральфатом, полученные результаты недостоверно отличались от результатов нелеченой группы (p<0,05).

В таблице представлены данные о влиянии комбинированного применения омепразола и рабепразола с цитопротекторами на показатели синтеза NO в слизистой ткани желудка при ИГ.

В группе животных, леченных омепразол с де-нолом, содержание продуктов NO и активность НАДФ-Н диафоразы были достоверно ниже, чем у животных без лечения соответственно на 19,9 и 22,8. Эти показатели были достоверно низкими и у животных, получавших омепразол с сукральфатом. Полученные результаты в этих группах не отличались от результатов группы животных, леченных только омепразолом.

Более эффективным оказалось комбинированное применение омепразола с пепсаном-Р. У животных этой группы содержание NO и активность НАДФ-Н диафоразы были выше, чем у животных леченных только омепразолом, соответственно на 59,2 и 98,3%.

Потенцирование фармакодинамического эффекта наблюдалось в комбинациях рабепразола с де-но-

лом и пепсаном-Р. В группе рабепразола с де-нолом содержание продуктов NO по сравнению с группой без лечения увеличилась на 80,5%, а активность фермента – на 98,4%. Эти показатели были выше, чем в группе монотерапии с рабепразолом соответственно на 30,9 и 33,1% ( $p < 0,05$ ). Более выраженное усиление фармакодинамического эффекта рабепразола наблюдалось при его комбинированном применении с пепсаном-Р. В этой группе изучаемые нами показатели были выше, чем при применении рабепразола соответственно на 54,4 и 55,3%.

При комбинированном применении рабепразола с сукральфатом фармакодинамический эффект не менялся.

Мы наблюдали ингибирующий эффект омепразола на процессы NO-образования в слизистой ткани желудка при ИГ. В литературе этому действию омепразола существуют разные объяснения. Так, некоторые исследователи считают, что подавление омепразолом желудочной секреции снижает процессы химического превращения продуктов NO [10,11]. Другие авторы полагают, что ингибирующий эффект препарата связан с ингибированием активности каспазы-3. При лечении острого гастрита омепразолом и сукральфатом было установлено [15-17], что омепразол значительно уменьшает апоптоз эпителиальных клеток, что сопровождается снижением активности каспазы-3 – ключевой протеазы апоптоза. При этом наблюдалось снижение активности фермента NO-синтазы (НАДФН диафоразы) на 46,7%. В наших исследованиях зарегистрировано ингибирование активности этого фермента на 41,7%.

При изучении влияния оксида азота на двигательную и секреторную функцию желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с язвенной болезнью и хроническим гастродуоденитом было установлено, что терапия омепразолом вызывает снижение интенсивности системного и тканевого метаболизма оксида азота, что проявляется уменьшением экскреции нитритов с мочой, снижением активности оксидазного и редуктазного доменов нейрональной системы оксида азота, процента индуцируемой синтазы оксида азота в общей структуре распределения активности изоформ в подслизистом слое желудка [12,13].

Полученные нами результаты при лечении рабепразолом согласуются с данными некоторых ученых [21], которые наблюдали повреждение слизистой желудка, вызванное этанолом, и увеличение активности NO-синтазы и продуктов NO в слизистой. Однако при анализе существующих данных доступной литературы мы не нашли ответа на вопрос, почему омепразол и рабепразол действуют на систему NO в слизистой ткани желудка при ИГ по-разному. Вероятно, это в определенной степени связано с влиянием этих препаратов на механизмы инициации ПОЛ.

Нами установлено, что де-нол и пепсан-Р стимулируют NO-образование, а сукральфат не влияет на этот процесс. К сожалению, в литературе отсутствуют исследования по изучению системы NO-образования в слизистой желудка при монотерапии с цитопротекторами [8].

Полученные нами результаты позволяют утверждать, что эффективность де-нола и пепсана-Р обусловлена их индуктивным действием на активность ключевого фермента NO-образования – НАДФН диафоразы [14].

### Выводы

1. Одним из механизмов подавляющего эффекта омепразола на синтез слизистой 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.

2. При комбинированном применении омепразола с де-нолом и сукральфатом, рабепразола с сукральфатом фармакодинамический эффект омепразола и рабепразола на систему NO-образования не меняется. Для стимуляции NO-образования в слизистой ткани желудка более эффективно комбинированное применение рабепразола с пепсаном-Р и рабепразола с де-нолом, менее эффективен омепразол с пепсаном-Р.

### Литература

1. Биккинина Г.М., Сафуанов А.Р. Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных препаратов // Молодой ученый. – 2015. – №7. – С. 269-272.
2. Бондаренко Б.И. Нейрогуморальные, метаболические и микроциркуляторные нарушения в патогенезе стрессорных повреждений желудка и их коррекция: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1988. – С. 19.
3. Голованова Е.В. Защита слизистой оболочки ЖКТ от повреждающего действия нестероидных противовоспалительных препаратов // Клин. геронтол. – 2017. – №3. – С. 47-51.
4. Ефимов А.Л., Сигуа Б.В., Филоретова Л.П. Острые язвы и эрозии желудочно-кишечного тракта, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: этиология, патогенез, лечебная тактика // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2017. – №1 (57). – С. 198-204.
5. Исамухамедова Л.Ж. Некоторые механизмы нарушения цитозащиты слизистой желудка при ее язвенном повреждении // Вестн. РГМУ. – 2001. – №1. – С. 133.
6. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Раденска-Лоповок С.Г. Эффективность коллоидного субцитрата висмута (де-нола) при гастропатиях, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами: открытое контролируемое 4-недельное исследование // Тер. арх. – 2005. – №2. – С. 46-49.
7. Ким В.А. НПВП-гастропатия и роль простагландинов в ее возникновении, профилактике и лечении // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2008. – №8.
8. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективное свойства гастродуоденальной слизистой оболочки // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – Т. 16, №5. – С. 75-80.
9. Мавлянов И.Р., Ахмедова Н.А., Маруфханов Х.М., Кадырова-Усманова С.Р. Характеристика гастродуоденальных побочных эффектов, обусловленных применением нестероидных противовоспалительных средств // Мед. журн. Узбекистана. – 2004. – №1-2. – С. 73-76.
10. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии // Фармтека. – 2016. – №2. – С. 49-54.
11. Миллер Д.А., Миллер Т.М., Некрасова И. и др. Сиаловые кислоты – показатель активности воспаления СОЖ у больных хроническим гастритом // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2013. – №10.
12. Рабинович П.Д., Вайентух С.И. Определение степени активности язвенной болезни гастродуоденальной систе-

мы по выделению дезоксигексозы фукозы с цельной мочой. – Чита, 1973. – 13 с.

13. Скляр Е. Электролиты и сиаловые кислоты желудочного сока и слизи у больных язвенной болезнью // Врач. дело. – 1986. – №1. – С. 61-63

14. Cot G.A., Howden C.W. Potential adverse effects of proton pump inhibitors // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2008. – Vol. 10, №3. – P. 208-214.

15. Esfahani Abdar M., Ahmadi N., Keikha M. et al. Antacids, sucralfate and bismuth salts for functional dyspepsia // Cochrane Datab. System. Rev. – 2017. – Issue 6.

16. Gamal M.M.S., Yasser A., Sadek M. Comparative study between the efficacy of rebamipide, sucralfate and pantoprazole in treatment of post banding variceal ulcers // Al-Azhar Assiut Med. J. – 2015. – Vol. 13, №1.

17. Garsia-Paredes J., Diaz Rubio M. et al. Comparison of sucralfate and ranitidine in the treatment of duodenal ulcers // Amer. J. Med. – 1991. – Vol. 1991, №2A. – P. 64-67.

18. Ingelman-Sundberg M., Sim S.C., Gomez A., Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects // Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 116, №3. – P. 496-526.

19. Khan S., Mohammad A., O'Rourke K.P. An audit of the frequency of proton pump inhibitor (PPI) prescription in rheumatoid arthritis (RA) patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) // Ir. J. Med. Sci. – 2014. – Vol. 183, №4. – P. 685-686.

20. Koffeman A.R., Valkhoff V.E., Çelik S. et al. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study // Brit. J. Gen. Pract. – 2014. – Vol. 64 (621).

21. Singh D.P., Borse S.P., Nivsarkar M. Co-administration of quercetin with pantoprazole sodium prevents NSAID-induced severe gastroenteropathic damage efficiently: Evidence from a preclinical study in rats // Exp. Toxicol. Pathol. – 2017. – Vol. 69, №1. – P. 17-26.

22. Tkash S., Onishuk L., Balabantseva A. Efficacy and safety of rebamipid in prevention of NSAID-gastropathy // Int. J. Biomed. – 2017. – Vol. 7, №1. – P. 57-59

23. Wallace J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and Gastric Mucosal Protection: Why Doesn't the Stomach Digest Itself? // Physiol. Rev. – 2008 – Vol. 88, №4. – P. 1547-1565.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ, ЦИТОПРОТЕКТОРОВ И ИХ КОМБИНАЦИЙ НА ПОКАЗАТЕЛИ СИНТЕЗА ОКИСИ АЗОТА В СЛИЗИСТОЙ ТКАНИ ЖЕЛУДКА ПРИ ИНДОМЕТАЦИНОВОЙ ГАСТРОПАТИИ

Рахматуллаева Г.К., Хамраев А.А., Шукурова Ф., Парпибаева Д.А.

**Цель:** оценка эффективности действия некоторых ингибиторов протонной помпы, цитопротекторов и их комбинаций на показатели синтеза окиси азота в слизистой ткани желудка при индометациновой гастропатии.

**Материал и методы:** биохимические исследования проведены на 14 группах животных с индометациновой гастропатией, которые в течение 10 дней получали изучаемые препараты. Для проведения биохимических исследований животных забивали под эфирным наркозом путем одномоментной декапитации, извлекали желудок, промывали, выскабливали слизистую и суспензировали. **Результаты:** установлено, что де-нол и пепсан-Р стимулируют NO-образование, а сукральфат не влияет на этот показатель. По-видимому, эффективность де-нола и пепсана-Р обусловлена их индуктивным действием на активность ключевого фермента NO-образования – НАДФН-диафоразы. **Выводы:** для стимуляции NO-образования в слизистой ткани желудка более эффективно комбинированное применение рабепразола с пепсаном-Р и рабепразола с де-нолом, менее эффективно – омепразола с пепсаном-Р.

**Ключевые слова:** индометациновая гастропатия, NO-образование, цитопротекторы.

