

Изменения механизмов защиты в слизистой ткани желудка при применении антибактериальной противоязвенной терапии

Якубов А. В.¹, Хасанов С. Л.²

¹Якубов Абдужалол Вахабович / Yakubov Abduljalol Vahabovich – доктор медицинских наук, профессор, кафедра клинической фармакологии;

²Хасанов Санжар Латипович / Hasanov Sanjar Latipovich – врач-ординатор, отделение гастроэнтерологии,

1-клиника Ташкентской медицинской академии, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация: в статье рассматривается влияния антихеликобактерных препаратов на состояние слизистого барьера и монооксигеназной системы в гастродуоденальной зоне.

Ключевые слова: экспериментальная язва, слизистый барьер, монооксигеназная система, лечение.

Язвенная болезнь - заболевание многофакторного генеза, однако, в настоящее время в ее этиопатогенезе ведущее значение придается инфекционному агенту - *Helicobacter pylori* (H.pylori). Многочисленные клинические исследования, выполненные в нашей стране и за рубежом, продемонстрировали эффективность антихеликобактерной терапии при лечении язвенной болезни. Однако, в настоящее время никто не может оспаривать факт, что только часть больных инфицированных H.pylori заболевают язвенной болезнью, что подтверждает постулат о многофакторности патогенеза язвенной болезни. Поэтому успех в лечении может быть достигнут лишь при одновременном воздействии на все основные факторы патогенеза. К сожалению, до настоящего времени все исследования посвящены изучению эффективности схем противоязвенной терапии на эрадикацию H.pylori. В связи с изложенным, особый интерес представляет изучение влияния антихеликобактерных препаратов на состояние защитных механизмов в гастродуоденальной зоне.

Цель исследования. Изучение особенностей изменения некоторых защитных механизмов в слизистой ткани желудка при применении противоязвенной антибактериальной терапии.

Материалы и методы. Исследования проведены в 7 группах животных. В каждой группе было по 6 животных. Модель экспериментальной язвы (ЭЯ) получали по методу В. А. Вертелкина в модификации И. А. Лосева и соавт. [4, с. 15-17]. После моделирования животные были разделены на следующие группы: 1-гр. интактная; 2-гр. животные с экспериментальной язвой; 3-гр. ЭЯ+H₂O (без лечения); 4-гр. ЭЯ+метронидазол; 5-гр. ЭЯ+ тетрациклин; 6-гр. ЭЯ+ фуразолидон; 7-гр. ЭЯ+ амоксициллин. Используемые нами препараты вводили перорально в виде водной суспензии в течение 10 дней в следующих дозах: метронидазол 50 мг/кг, тетрациклин 10 мг/кг, фуразолидон 100 мг/кг и амоксициллин 40 мг/кг.

Состояние слизистого барьера изучали путем определения содержания углеводных фракций нерастворимых гликопротеинов (НГП) в слизистой ткани желудка. Содержание сиаловых кислот определяли по методу Л. И. Линевика [3, с. 199]. Содержание фукозы определяли по методу П. Д. Рабиновича [6, с. 104]. Состояние монооксигеназной системы (МОС) в слизистой ткани желудка оценивали по активности НАДФ-Н-цитохром-с-редуктазы и амидопирин-N-деметилазы [5, с. 134; 8, с. 587-590].

Результаты и их обсуждение. Результаты изучения влияния антибиотиков на содержание фракций НГП в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве представлены в таблице 1.

Таблица 1. Влияние антибиотиков на содержание фракций НГП в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве

| Группы животных | Сиаловые кислоты мкг/мл | Фукоза мг/мл |
|---------------------------|----------------------------|-------------------------|
| 1. Интактная | 3,44±0,17 | 5,66±0,25 |
| 2. Экспериментальная язва | 1,52±0,11* | 1,89±0,12* |
| 3. ЭЯ+ H ₂ O | 1,74±0,18* | 2,11±0,19* |
| 4. ЭЯ+ Метронидазол | 0,71±0,07* [@] | 0,92±0,08* [@] |
| 5. ЭЯ+ Тетрациклин | 1,92±0,12* | 2,47±0,17* |
| 6. ЭЯ+ Фуразолидон | 0,52±0,05* [@] | 0,78±0,07* [@] |
| 7. ЭЯ+ Амоксициллин | 1,90±0,14* | 2,32±0,16* |

Примечание: * p<0,05 от показателя интактной группы;

@ p<0,05 от показателя группы без лечения.

Как видно из представленных результатов при экспериментальной язве значительно снижается содержание НГП и его фракций в слизистой ткани желудка. В частности наблюдали снижение содержания сиаловых кислот в 2,3 раза, а фукозы - в 3 раза. В группе без лечения это изменение практически не менялось.

Наблюдалось отрицательное влияние метронидазола и фуразолидона на слизистый барьер желудка. В группах животных леченных тетрациклином и амоксициллином наблюдали некоторую тенденцию к увеличению синтеза слизистого барьера, однако содержание фракций НГП в этих группах достоверно не отличались от показателей группы без лечения.

Результаты проведенных исследований по изучению влияния антибактериальных препаратов стандартных схем противоязвенной терапии на активность ферментов МОС в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве представлены в таблице 2.

Таблица 2. Влияние антибактериальных препаратов стандартных схем противоязвенной терапии на активность ферментов монооксигеназной системы в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве

| Группы животных | Амидопирин-N-деметилаза (нмоль НСОН/мин/мг) | НАДФН-цитохром-с- редуктаза (нмоль /мин/мг) |
|---------------------------|--|--|
| 1. Интактная | 1,72±0,098 | 17,48±0,94 |
| 2. Экспериментальная язва | 0,88±0,071* | 7,30±0,64* |
| 3. ЭЯ+ H ₂ O | 0,95±0,068* | 7,88±0,45* |
| 4. ЭЯ+ Метронидазол | 0,40±0,033* @ | 4,21±0,18* @ |
| 5. ЭЯ+ Тетрациклин | 1,04±0,088* | 8,12±0,39* |
| 6. ЭЯ+ Фуразолидон | 0,52±0,048* @ | 4,40±0,31* @ |
| 7. ЭЯ+ Амоксициллин | 0,89±0,059* @ | 7,35±0,34* |

Примечание: * p<0,05 от показателя интактной группы;

@ p<0,05 от показателя группы без лечения.

Как видно из приведенных данных, при экспериментальной язве почти в 2 раза снижается активность амидопирин-N-деметилазы и в 2,4 раза - активность НАДФН-цитохром-с-редуктазы. В группе без лечения снижение активности ферментов оставалось таким же. Что касается эффективности препаратов из представленных данных явно видно, что метронидазол и фуразолидон оказывают ингибирующий эффект на активность ферментов МОС, а тетрациклин и амоксициллин не влияют на их активность. В группе с метронидазолом активность амидопирин-N-деметилазы снижалась на 57,9%, а в группе с фуразолидоном на 45,3%. Снижение активности НАДФН-цитохром-с-редуктазы в обеих группах было почти одинаковым (на 46,4% и на 44,2% соответственно).

Установлено, что среди факторов «защиты» в развитии ульцерогенеза особую роль играет защитный слизистый барьер, которое на 95% состоит из НГП. В синтезе НГП из углеводных компонентов и белков участвуют ферменты МОС. В свою очередь изменение активности ферментов МОС зависит от состояния других факторов агрессии, таких как снижение синтеза NO, увеличение скорости ПОЛ и тогда ли.

Полученные нами результаты при монотерапии и при комбинированной терапии согласуются с утверждениями И. М. Беловы [1, с. 23-25], которая отмечает что схемы тройной и квадритерапии включающие в себя омепразол, метронидазол и фуразолидон оказывают довольно активное эрадикационное и антисекреторное действие, однако, при этом они оказывают отрицательное влияние на механизмы цитопротекции. Аналогичному мнению придерживаются и другие авторы [2, с. 17-20].

К сожалению, литературных данных, касающихся эффективности влияния амоксициллина, метронидазола и тетрациклина при монотерапии на защитный слизистый барьер гастродуоденальной зоны мы не нашли.

Полученные нами результаты по изучению влияния антибактериальных препаратов на состояние ферментов МОС правомерно подтверждают особую роль этой системы в синтезе слизистого барьера и позволяет утверждать что одной из причин отрицательного влияния метронидазола и фуразолидона на синтез слизистого барьера желудка является их ингибирующий эффект на ферменты МОС.

Нами установлено, что амоксициллин и тетрациклин не влияют на активность ферментов МОС, что согласуются с данными Паттаховой М. Х. [7, с. 86-90].

Выводы. 1. Антибактериальные препараты оказывают разнонаправленное действие на состояние слизистого барьера желудка. Метронидазол и фуразолидон подавляют, а тетрациклин и амоксициллин не влияют на синтез слизистого барьера.

2. Одной из причин этого является ингибирующее действие метронидазола и фуразолидона на активность ферментов МОС. Тетрациклин и амоксициллин не влияют на активность ферментов МОС.

Литература

1. Белова И. М., Белова О. Л. Фармакотерапевтическая эффективность антисекреторных и эрадикационных схем в лечении язвенной болезни, ассоциирующей с *Helicobacter pylori* // Клиническая фармакология в России: достижения и перспективы. Материалы научно-практической конференции. Москва, 2009. 9-10 сентября. С. 23–25.
2. Канонов А. В., Мозговой С. И., Лизван М. А. и др. Морфология поверхностного и атрофического гастрита при эрадикации *Helicobacter pylori* // Архив патологии. Москва, 2011. № 3. Том 67. С. 17–20.
3. Линевиц Л. И. Успехи биологической химии. М., 1962. Т. 4. С. 199.
4. Лосев И. А., Кузнецова И. Н. Влияние холенопотенцирующих средств на репаративные процессы в поврежденной слизистой оболочке желудка крыс // Эксперим. и клинич. фармакол. Москва, 1992. № 5. С. 15–17.
5. Попов Р. Определяне на пиримидоновата N-деметилаза в черниядроб напльхове // Экспер. мед., 1993. Т. 12. № 3. С. 130–135.
6. Рабинович П. Д., Лилюшкин П. В. Биологическое окисление и основные функции желудка у больных язвенной болезнью // Терапевт. архив, 1989. № 11. С. 103–105.
7. Якубов А. В., Паттахова М. Х. Влияние компонентов и некоторых схем противоязвенной терапии на содержание и активность ферментов монооксигеназной системы в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве // Лікарська справа. Врачебное дело. Киев, 2009. № 3-4. С. 86–90.
8. Cooke C. E., Sklar G. E., Nappi J. M. Possible pharmacokinetic interaction with guanidine: ciprofloxacin or metronidazole? // Ann. Pharmacother, 2006. Apr. Vol. 30 (4). P. 364–366.
9. Williams C. H., Kamin H. Microsomal triphosphopyridine nucleotide – cetochrome – reductase of liver // J. Biol. Chem., 1991. Vol. 237. P. 587–595.