

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

Кўлёзма ҳуқуқида

УДК: 616.33 – 002 – 44 – 085.2 – 085.37

Паттахова Малика Хусановна

**ЯРА КАСАЛЛИГИ АНТИХЕЛИКОБАКТЕР ТЕРАПИЯСИДА
АГРЕССИВ ВА ҲИМОЯ ОМИЛЛАРИНИНГ ЎЗАРО МУТАНОСИБЛИГИ
ВА ДАВО ЧОРАЛАРИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ ЙЎЛЛАРИ**

14.00.42 – Клиник фармакология

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасини
олиш учун тақдим этилган диссертация

АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент – 2009

Илмий иш Тошкент Тиббиёт Академиясида бажарилган

Илмий раҳбар: Тиббиёт фанлари доктори, профессор
Якубов Абдужалол Вахабович

**Расмий
оппонентлар:** Тиббиёт фанлари доктори, профессор
Каримов Мирвосит Мирвосикович

Тиббиёт фанлари доктори, профессор
Хамрабаева Феруза Ибрагимовна

Етакчи ташкилот: **Россия Давлат Тиббиёт Университети**

Ҳимоя «___» _____ 2009 й. соат _____ да Тошкент тиббиёт академияси қошидаги Д 087.01.01 рақамли Ихтисослашган кенгаш мажлисида бўлиб ўтади (Тошкент, Пахлавон Махмуд кўчаси, 103-уй).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси кутубхонасида танишиш мумкин

Автореферат 2009 йил «___» _____ да тарқатилди.

Ихтисослашган кенгаш
илмий котиби, тиббиёт
фанлари доктори, профессор

КАРИМОВ Маъриф Шакирович

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ УМУМИЙ ТАВСИФИ

Мавзунинг долзарблиги. Сўнги 10 йил ичида яра касаллигини даволашга ёндошиш тубдан ўзгарди. Бунга сабаб *Helicobacter pylori* инфекциясининг топилиши, унинг сурункали гастрит ва яра касаллигини келтириб чиқаришдаги аҳамиятининг ўрганилишидир. Лекин ҳозирги кунда *H. pylori* инфекцияси билан зарарланган беморларнинг фақат бир қисмигина яра касаллиги билан касалланаётганлиги ҳаммага маълум. Бу ўз навбатида яра касаллигининг патогенези кўпгина омилларга боғлиқ эканлигини исботлайди. Шу сабабли даволашда асосий омилларнинг барчасига бир вақтда таъсир ўтказиш ижобий самара беради (Васильев Ю.В. ва ҳаммуал., 2001; Маев И.В., 2006; Циммерман Я.С., 2006; Фисенко В., 2006).

Яра келтириб чиқарувчи сабабларни ҳисобга олган ҳолда дори-дармон билан даволашнинг қуйидаги уч йўли белгиланган: 1) антисекретор терапия; 2) гастродуоденал соҳа шиллиқ қавати химоя хусусиятини кучайтириш; 3) антихеликобактер терапия ўтказиш.

Биринчи йўналиш бўйича кўпгина ютуқларга эришилган. Ҳозирги вақтда H_2 – гистамин рецепторларининг блокаторлари ва протон помпасининг ингибиторларидан (ППИ) кислота-пептик агрессияни бостиришда самарали қўлланилиб келмоқда (Старостин Б.Д., 2003; Пасечников В.Д., 2004; Самсонов А.А., 2007).

Яра касаллигида гастродуоденал соҳа шиллиқ қаватининг консерватив стимуляцияси ҳали ҳанузгача долзарб ва ўз ечимини топмаган (Хамраев А.А., 2005; Павленко О.А. ва ҳаммуал., 2006; Шахов С.В. ва ҳаммуал., 2006).

Ривожланган давлатларда антихеликобактер терапияси *H. pylori* билан боғлиқ бўлган ўн икки бармоқли ичак ва меъда яра касаллигини даволашда асос қилиб олинган бўлиб, умумий қабул қилинган стандартга киритилган (Лапина Л.Т., 2001; Шептулин А.А., 2004; Рудакова А.В., 2005; Бабак О.А., 2005).

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Яра касаллигини даволашда Маастрихт ва Россия келишувларига мувофиқ биринчи навбатда уч компонентли схемаларга эътибор қаратилган. Ҳозирги кунга келиб ППИ ва H_2 – гистамин рецепторлари блокаторлари асосидаги уч компонентли схемаларнинг йигирмадан зиёд турлари мавжуд. Буларнинг ичида ППИга асосланганлари биринчи қатор схемалар ҳисобланади. (Логинов А.Ф., 2006; Шептулин А.А. ва ҳаммуал., 2006; Malferteiner P. et al., 2005).

Бирок, адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, бу схемалар фақат секрецияни камайтириш ва *H. pylori* эрадикацияси нуқтаи назаридан ўрганилган, ҳалос (Пиманов С.И. ва ҳаммуал., 2003; Захарова Н.В., 2006; Абдуллаев У.Р., 2008). Уч компонентли терапия препаратларининг цитопротекция омилларига таъсири деярли ўрганилмаган.

Кейинги йилларда адабиётларда уч компонентли терапия препаратларининг гастродуоденал соҳа химоя механизмларига салбий таъсир кўрсатиши мумкинлиги ҳақида маълумотлар берилмоқда. И.М.Белова ва

ҳаммуаллифларнинг (2004) таъкидлашларига кўра, эрадикацион антимиқроб терапия шиллиқ қават яралари соҳасидаги репарация жараёнларини секинлаштиради. А.В.Канонов ва ҳаммуаллифлар (2005) берган маълумотларига кўра, сурункали гастрит билан хасталанган беморларда эрадикацион терапия апоптоз индексини ошириши кузатилган.

Юқорида айтиб ўтилганларни ҳисобга олган ҳолда шуни хулоса қилиб айтиш мумкинки, антихеликобактер терапияси компонентларининг гастродуоденал соҳа ҳимоя механизмларига таъсирини ўрганиш ва оптимал схемаларни ишлаб чиқиш долзарб муаммодир. Европа ва Россия гастроэнтерологлар ассоциацияларининг хулосаларига кўра, антихеликобактер терапия янги маълумотлар олинган сари мукамаллашиб бориши зарур (Циммерман Я.С., 2004; Пиманов С.И. ва ҳаммуал., 2007).

Диссертация ишининг илмий-тадқиқот ишлари тематик режалари билан боғлиқлиги. Диссертация Тошкент Тиббиёт Академияси илмий-тадқиқот ишлари режаси асосида бажарилган.

Тадқиқот мақсади: Антихеликобактер терапияси компонентлари ва баъзи схемаларининг гастродуоденал соҳа агрессив-ҳимоя омилларига таъсирини ўрганиш ва уч компонентли терапиянинг самарали схемаларини белгилашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари.

1. Ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги билан хасталанган беморларда баъзи уч компонентли схемаларнинг клиник-лаборатор кўрсаткичлар динамикасига таъсирини қиёсий баҳолаш йўли билан ўрганиш.

2. Тажрибавий яра моделида баъзи макролидлар, нитроимидазоллар, протон помпаси ингибиторлари (ППИ), амоксициллин ва рифампициннинг меъда шиллиқ қавати шиллиқ ишлаб чиқарувчи хужайралари миқдорига таъсирини ўрганиш.

3. Тажрибавий яра моделида ярага қарши қўлланиладиган препаратлар ва баъзи схемаларнинг шиллиқ қават монооксигеназа тизими (МОТ) ферментлари миқдори ва фаоллигига таъсирини ўрганиш.

4. Тажриба шароитида ярани даволашда қўлланиладиган дори воситаларининг шиллиқ қават липидлар пероксидли оксидланиши (ЛПО)га қарши самарадорлигини баҳолаш.

5. Тажрибавий яра шароитида яра касаллигини даволашда қўлланиладиган дори воситалари ва баъзи схемаларнинг шиллиқ қавати NO ҳосил бўлиши кўрсаткичларига таъсирини қиёсий даражада ўрганиш.

6. Яра касаллигини даволашда қўлланиладиган дори воситалари ва баъзи схемаларнинг меъда шиллиқ қавати регенерация жараёнларига таъсирини ўрганиш.

Тадқиқот объекти ва предмети. Тадқиқотларнинг клиник қисмида текширувлар 66 беморда олиб борилди. Тажриба текширувлари 208 та каламушда олиб борилди.

Тадқиқот методлари. Ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги билан хасталанган беморларда клиник-лаборатор кўрсаткичлар динамикаси ўрганилди. Тадқиқотларнинг тажрибавий қисмида меъда тўқимаси шиллиқ қаватида биохимик текширувлар ўтказилди.

Ҳимояга олиб чиқиладиган асосий ҳолатлар:

1. Яра касаллигини даволашда қўлланиладиган омепразол, кларитромицин ва метронидазолдан иборат схема меъда шиллиқ қаватига салбий таъсир кўрсатади. Бунга сабаб, шу схема компонентларининг шиллиқ ишлаб чиқарилишини сусайтиришидир. Тинидазол, амоксициллин ва азитромицин шиллиқ ишлаб чиқарувчи хужайраларга таъсир кўрсатмайди. Рифампицин билан пантопразол эса шиллиқ қават ишлаб чиқарилишини стимуллайдди. Бу хусусияти бўйича рифампицин пантопразолдан устун туради. Яра касаллигини даволашда муҳим ўрин тутувчи ҳимоя шиллиқ қаватини коррекция қилиш мақсадида пантопразол, рифампицин ва азитромициндан иборат схема самарали ҳисобланади.

2. Уч компонентли терапия таркибига кирувчи омепразол, кларитромицин ва метронидазол МОТ ферментлари миқдори ва фаоллигини, NO ҳосил бўлиш системаси, липидлар пероксидли оксидланишининг антиоксидант системаларига ингибирловчи таъсир кўрсатади. Шу сабабли бу схемани қўллаганда ҳимоя омилларига салбий таъсир кўрсатади. Тинидазол, амоксициллин ва азитромицин бу системалар фаолиятига таъсир кўрсатмайди. Рифампицин ва пантопразол МОТ системасини индуцирлайди, NO ҳосил бўлиши системаси фаолиятини коррекциялайди, шунингдек антиоксидантлик хусусиятига ҳам эга. Пантопразол, рифампицин ва азитромициннинг цитопротектив механизмларга ижобий таъсири бу схеманинг ҳимоя шиллиқ қавати синтези жараёнларига индуктив таъсири билан боғлиқ.

3. Омепразол, кларитромицин ва метронидазолдан иборат уч компонентли схема регенерация жараёнларини сусайтиради. Бунга сабаб, шу схема компонентларининг агрессив-ҳимоя омилларга салбий таъсир кўрсатишидир. Рифампицин ва пантопразол коллаген синтезини стимуллайдди. Тинидазол, амоксициллин ва азитромицин шиллиқ қават регенератор жараёнларига таъсир кўрсатмайди. Пантопразол, рифампицин ва азитромицинни биргаликда қўллаш натижасида шиллиқ қаватда регенеретив жараёнлар кучаяди.

Илмий янгилиги. Тадқиқот давомида биринчи бор баъзи макролидлар, нитроимидазол ҳосилалари, протон помпаси ингибиторлари, амоксициллин ва рифампициннинг шиллиқ қават ҳимоя омилларига таъсири ўрганилди. Клиник ва тажриба текширувлари давомида яра касаллигини даволашда қўлланиладиган баъзи схемаларнинг самарадорлиги қиёсий йўл билан ўрганилди. Ўрганиладиган препаратлар ва уларнинг уч компонентли схемалар таркибида қўлланилиши агрессив-ҳимоя омилларининг мутаносиблигига турлича таъсир кўрсатиши биринчи бор аниқланди. Омепразол, кларитромицин, метронидазол ва уларнинг комбинацияда қўлланилиши шиллиқ қават ҳимоя механизмларига салбий таъсир кўрсатиши аниқланди. Бунга сабаб, бу препаратлар NO-ҳосил бўлиши тизимини издан чиқариши билан бирга, липидлар пероксидли оксидланишини кучайтирувчи, МОТ ферментлари фаолиятини, шиллиқ ишлаб чиқарувчи хужайралар фаолиятини сусайтирувчи таъсир кўрсатади. Бу борада амоксициллин, тинидазол ва азитромицин инерт ҳисобланади. Пантопразол ва рифампицин агрессив омилларга ва издан чиққан ҳимоя омилларига нисбатан ижобий таъсир кўрсатиши аниқланди. Пантопразол асос қилиб олинган ва рифампицин, азитромицин, тинидазол ёки

амоксициллин каби антибиотиклардан ташкил топган схемаларнинг самарали эканлиги биринчи бор исботланди.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Ўтказилган тадқиқот натижалари яра касаллигини даволашда қўлланиладиган дори воситаларининг гастродуоденал соҳа шиллиқ қавати агрессив ва ҳимоя омилларига таъсирининг ўзига хослиги ҳақидаги назарий ва амалий билимларни тўлдиради. Ўтказилган текширувлар натижасида омепразол, кларитромицин ва метронидазолдан иборат схема кам самарали бўлганлиги учун бу схемани қўллаш мақсадга мувофиқ эмаслиги исботланди.

Олинган натижалар пантопразол ва рифампициннинг юқори самарали эканлиги, бу препаратларга нисбатан азитромицин ўрта самарали эканлиги аниқланди. Бу борада амоксициллин ва тинидазол инерт ҳисобланади. Шунинг учун яра касаллигини даволашда пантопразол асос қилиб олинган ва рифампицин, азитромицин, тинидазол ва амоксициллин каби антибиотиклардан ташкил топган уч компонентли схема юқори самарали комбинация сифатида тавсия этилди.

Натижаларнинг жорий қилиниши. Тақдим қилинган иш жараёнида қўлга киритилган натижалар ва амалий тавсиялар Тошкент Тиббиёт Академияси биринчи клиникаси гастроэнтерология бўлимида даволаш ишига, шунингдек фармакология, факультет ва госпитал терапия, шарқ табobati ва ички касалликлар кафедралари ўқув жараёнининг амалиётига жорий қилинган.

Диссертация ишининг синовдан ўтиши. Диссертациянинг асосий тамойиллари Тошкент Тиббиёт Академияси «Ёш олимлар кунлари» илмий-амалий анжуманида (Тошкент, 2008), XV «Человек и лекарство» Россия миллий конгрессида (Москва, 2008), «Санкт-Петербург-Гастро-2008» 10-Халқаро Славян-Болтиқ юбилеи илмий форумида (Санкт-Петербург, 2008), «Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины» V Халқаро илмий анжуманида (Тайланд-Паттайа, 2008) баён этилган.

Натижаларнинг эълон қилинганлиги. Диссертация материаллари бўйича 11 та илмий иш, шу жумладан 4 та мақола, 6 та тезис ва 1 та ахборот хати чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация иши ҳажми 137 бетли компьютер матнини ташкил қилади. Диссертация иши кириш қисми, адабиётлар шарҳи, тадқиқот материали ва текширув усуллари баёни, шахсий текширишлар натижалари акс этган 6 та боб, уларнинг муҳокамаси, хулосалар ва амалий тавсиялардан иборат. Диссертация 15 та жадвал ва 5 та расм билан расмийлаштирилган. Библиографик кўрсаткич 280 та маҳаллий, МДХ ва хорижий адабиёт манбаларини ўз ичига олади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Тадқиқот материаллари ва текширув услублари

Тадқиқотларнинг клиник қисмига Тошкент Тиббиёт Академияси биринчи клиникаси гастроэнтерология бўлимида ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги ташҳиси билан даволанган 66 нафар 17 дан 62 ёшгача бўлган беморлар киритилган. Беморларга уларнинг шикоятлари, анамнези, объектив маълумотлар ва эзофагогастродуоденофиброскопия (ЭГДФС) асосида ташҳис қўйилган. Беморлар

асосан эпигастрияда оч қоринга юзага келувчи оғриқларга, овқатдан кейин жиғилдон қайнашига, кекиришга, вақти-вақти билан юзага келувчи кўнгил айнашига, ич қотишига ва озишга шикоят қилганлар. Яра анамнези 6 ойдан 15 йилгача бўлган муддатни ўз ичига олади. 56 нафар беморда (84,8%) касаллик рецидивы йилига 1-2 марта мавсумий боғлиқлик билан такрорланиб турган.

Умумий клиник текширувлардан беморларга умумий қон, пешоб, яширин қонга нажас таҳлили ва электрокардиография ўтказилган.

Барча кузатувда бўлган беморлар хеликобактер инфекцияси билан зарарланган. Тадқиқотлар икки гуруҳ беморларда ўтказилди: биринчи гуруҳга энг кўп қўлланиладиган омепразол, кларитромицин ва метронидазолдан иборат бўлган схема асосида даволанган 31 бемор киритилган. Препаратлар дозаси стандартга асосан белгиланди. Омепразол суткасига 20 мг дан икки маҳал, кларитромицин суткасига 500 мг дан икки маҳал ва метронидазол суткасига 500 мг дан икки маҳал буюрилди. Даволаш давомийлиги 7 кунни ташкил этди. Иккинчи гуруҳдаги беморлар (35 киши) пантопразол 40 мг дан 2 маҳал, амоксициллин 1000 мг дан суткасига 2 маҳал (7 кун давомида) ва азитромицинни суткасига 500 мг 3 кун давомида қабул қилдилар.

Иккала гуруҳда уч компонентли схемаларнинг самарадорлиги клиник симптомлар динамикаси, меъда шираси базал порциясидаги эримайдиган шиллик гел миқдорини аниқлаш, уреаза тести ёрдамида *H. pylori* эрадикацияси частотасини динамикада кузатиш ва қайта ЭГДФС ўтказиш йўли билан ўрганилди.

Эримайдиган шиллик гел миқдори А.А. Фишер ва ҳаммуал. (1989) усули бўйича ўрганилди. *H. pylori* ни аниқлаш учун кенг қўлланилиб келаётган уреаза тести усулидан фойдаланилди. (Баженов Л.Г. ва ҳаммуал., 1994; Блейзер М.Д., 2000).

Тажриба тадқиқотлари 208 та оқ аралаш популяцияли тана вазни тажриба ўтказгунга қадар 140-200 г бўлган эркак каламушларда ўтказилди. Текширувлар 2 қисмдан иборат бўлди. Ҳар бир қисмда биохимик текширувлар 13 гуруҳ ҳайвонда ўтказилди. Ҳар бир гуруҳ 8 та ҳайвондан иборат бўлди.

Тажрибада ярани моделлаштириш учун В.А.Вертелкин ва ҳаммуал. таклиф этган ва Н.А.Лосев ва ҳаммуал. (1992) модификациялаштирган усулдан фойдаландик. Моделлаштиришдан сўнг ҳайвонлар куйидаги гуруҳларга бўлинди: 1 гуруҳ – интакт (сохта муолажа ўтказилган ҳайвонлар); 2 гуруҳ – тажриба яраси (ТЯ) бўлган ҳайвонлар; 4 – ТЯ + метронидазол; 5 – ТЯ + тинидазол; 6 – ТЯ + амоксициллин; 7 – ТЯ + кларитромицин; 8 – ТЯ + азитромицин; 9 – ТЯ + рифампицин; 10 – ТЯ + омепразол; 11 – ТЯ + пантопразол; 12 – ТЯ + омепразол, кларитромицин, метронидазол; 13 – ТЯ + пантопразол, рифампицин, азитромицин.

Барча препаратлар (азитромициндан ташқари) *per os* сувли суспензия кўринишида 7 кун давомида юборилди. Азитромицин 3 кун давомида юборилди. Қўлланилган дори воситаларининг дозалари каламушларда ўтказилган тажриба маълумотларига асосланган ҳолатда танланди. Препаратлар куйидаги дозаларда юборилди: метронидазол 50 мг/кг, тинидазол 30 мг/кг, амоксициллин 40 мг/кг, кларитромицин 50 мг/кг, азитромицин 10 мг/кг, рифампицин 50 мг/кг, омепразол 50 мг/кг, пантопразол 30 мг/кг.

Тажриба текширувларининг биринчи қисмида меъда антрал қисмидан олинган тўқима бўлагида шиллик ишлаб чиқарувчи хужайралар миқдори ўрганилади. Бунинг учун тўқима бўлаги 10% ли формалин эритмасида фиксация қилинди. Шиллик

ишлаб чиқарувчи ҳужайраларни ҳисоблаш учун гликопротеидларни аниқловчи гистохимик усулдан фойдаланилди. Шиллиқ ишлаб чиқарувчи ҳужайраларнинг миқдори стандарт кўрув майдонида ҳужайраларнинг умумий миқдорини санаш йўли билан ҳисобланди.

Тажрибаларнинг иккинчи қисмида меъда шиллиқ қавати микросомал-цитозол фракциясида монооксигеназа тизими ферментларининг миқдори ва фаоллиги, липидлар пероксидли оксидланиши, NO ҳосил бўлиши тизими ва регенератор процесслар ўрганилди. Меъда гомогенати микросомал фракциясида цитохром P-450 миқдорини T. Omura, R. Sato (1964) таклиф этган усул ёрдамида аниқланди. Меъда тўқимаси гомогенати чўкма усти суюқлигида амидопирин-N-деметилаза ферментининг фаоллиги П.Попов усули ёрдамида аниқланди. НАДФН-цитохром-с-редуктаза ферментининг каталитик фаоллиги Williams C. H., Kamin H. (1951) усули орқали аниқланди.

ЛПО ҳолатини баҳолаш мақсадида гомогенат чўкма усти фракциясида ЛПО маҳсулотлари ва антиоксидант тизими (АОТ) ферментлари фаоллиги ўрганилди.

Чўкма усти малон диальдегиди (МДА) миқдори Андреева ва ҳаммуал. (1988) усули орқали аниқланди.

АОТ ҳолати унинг асосий ферментлари – каталаза ва супероксиддисмутаза (СОД) фаоллиги орқали баҳоланди. Каталаза фаоллиги меъда тўқимаси гомогенатининг микросомал-цитозол фракциясида М.А. Королёк ва ҳаммуал. (1988) усули орқали аниқланди. СОД фаоллиги ишқорий муҳитда кўк нитротетрозолнинг тикланиш фоизига қараб аниқланди (В.Г.Мхитарян ва ҳаммуал., 1978).

Маълумки, NO ҳосил бўлиши тизими гастродуоденал соҳа шиллиқ қавати микроциркуляция системасининг бошқарувида етакчи ўрин тутди (Журавлева И.А. ва ҳаммуал., 1997).

Бу тизим фаолиятининг издан чиқиши шиллиқ қаватдаги барча метаболик ва синтетик жараёнларга таъсир кўрсатиб, кейинчалик шиллиқ ҳимоя қавати функциясининг сусайишига олиб келади (Чернеховская Н.Е. ва ҳаммуал., 2005; Поленов С.А., 1998).

Шиллиқ қаватида NO ҳосил бўлиш жараёнларини микросомал фракцияда NO маҳсулотлари бўлган нитритлар ва нитратлар миқдорини аниқлаш (Green L.C. et al., 1982) йўли билан ўрганилди. NO-синтазанинг маркери – НАДФН-диафоразанинг фаоллиги Норе V.T. ва ҳаммуал. усулининг А.С.Комарин ва ҳаммуал. модификациясидаги усул ёрдамида ўрганилди (2001). Меъда шиллиқ қавати гомогенатининг чўкма усти фракциясида нитратредуктаза ферментининг фаоллиги Т.П.Вавилов (1991) усули ёрдамида аниқланди.

Меъда тўқимасида оксипролин фракцияларининг миқдорини аниқлаш орқали яра соҳасидаги репарация жараёнларининг кечиши назорат қилинади. Таркибида оксипролин аминокислотасини сақловчи коллаген бириктирувчи тўқиманинг облигат элементи ҳисобланади. Гомогенат чўкма усти фракциясидаги оксипролин миқдорини А. Steven ва ҳаммуал. (1988) усули орқали аниқланди.

Олинган натижалар Стьюдент t-критерийсини кўллаш орқали Microsoft Excel стандарт пакети программаси ёрдамида компьютерда статистик ишланди. Тафовутлар $P < 0,05$ бўлганда аҳамиятли деб ҳисобланди.

Тадқиқот натижалари ва уларнинг муҳокамаси

Олдимизга кўйилган мақсад ва вазифалардан келиб чиққан ҳолда тадқиқот давомида антихеликобактер терапия компонентлари ва баъзи схемаларининг гастродуоденал соҳа шиллик қавати цитопротекцияси ҳолатига таъсири ўрганилди. Тадқиқотларнинг клиник қисмида протон помпаси ингибитори асос қилиб олинган уч компонентли схемаларнинг самарадорлиги қиесий йўл билан ўрганилди. Биринчи схема омепразол, кларитромицин ва метронидазолдан, иккинчи схема пантопризол, азитромицин ва амоксициллиндан ташкил топган. Уч компонентли терапиянинг клиник-лаборатор кўрсаткичлар динамикасига самарадорлигини баҳолаш учун икки гуруҳ беморлар назорат остида бўлдилар.

Текширувларимиз натижасида бу схемалар қўлланганида клиник симптомлар динамикаси деярли фарқланмаслиги аниқланди. Омепразол билан даволанган гуруҳда жиғилдон қайнаши ёқолишининг ўрта муддати $2,70 \pm 0,16$ кунни, пантопризол билан даволанган гуруҳда эса $2,62 \pm 0,146$ ($P < 0,05$) кунни ташкил қилди. Иккала гуруҳда ҳам оғриқнинг ёқолиши биринчи уч кунга тўғри келди. Оғриқнинг уч кунгача ёқолиши омепразол билан даволанган беморларнинг 93,4% да, пантопризол билан даволанган гуруҳда эса беморларнинг 91,4% да кузатилди. Оғриқнинг ўртача ёқолиш муддатлари омепразол билан даволанган гуруҳда $2,06 \pm 0,17$ кунни, пантопризол билан даволанган гуруҳда $2,0 \pm 0,16$ кунни ташкил этди.

Маълумки, гастродуоденал шиллик қават устини қоплаб турувчи эримайдиган шиллик гель ёпишқоқ хусусияти, адгезивлиги ва тикланиш қобилияти туфайли ўзига хос шиллик тўсиғини ташкил этади. Бу ўз навбатида шиллик қаватни кислота, пепсин ва бошқа кўпгина шикастловчи омиллардан ҳимоя қилади. Шиллик гелнинг асосий компоненти – бу эримайдиган гликопротеинлардир. Бутун юза бўйлаб тарқалган шиллик гель доимо янгилашиб туради. Юзадан ажралган гель доимо оқ парчалар кўринишида меъда шираси таркибида учрайди. Бу парчаларнинг миқдори шиллик гелнинг ёпишқоқлиги, чўзилувчанлик хусусияти ва қалинлигига боғлиқ. Гелнинг реологик хусусиятлари камайганида меъда ширасининг ювиб турувчи хусусияти ва овқатнинг механик таъсири туфайли шира таркибида гел парчалари кўпайиб кетади (Фишер А.А., 1989; Ивашкин В.Т., 1990). Шунинг учун меъда шираси таркибида эримайдиган гелнинг миқдорини аниқлаш орқали шиллик қават фаолияти ҳақида муҳим маълумот олиш мумкин.

Аниқлашимизча, яра касаллиги билан хасталанган беморларнинг меъда шираси базал порциясида эримайдиган шиллик гель миқдори икки баробардан ортиқ кўпаяди. Иккала гуруҳ беморларда ҳимоя қавати ҳолатидаги ўзгаришларни динамикада кузатиш шуни кўрсатадики, хеликобактер инфекцияси билан зарарланган беморларни омепразол, кларитромицин ва метронидазол билан даволаш ҳимоя шиллик қаватини коррекция қилиш нуқтаи назаридан самарасиз ҳисобланади. Бунинг устига бу схеманинг эрадикацион фаоллиги ҳам паст (80,6%). Яранинг батамом чандиқланиши фақатгина 77% беморларда кузатилди. Бу борада пантопризол, азитромицин ва амоксициллиндан иборат схема самарали бўлиб чиқди. Бу гуруҳдаги беморларда меъда шираси таркибидаги эримайдиган шиллик гелнинг

микдори ишонарли даражада камайиши, *H. pylori* юқори эрадикацияси (91,4%) ва яра чандикланишининг юқори кўрсаткичи (94,2%) аниқланди (1,2 расм).

Омепразол, кларитромицин ва метронидазолдан иборат схема самарадорлигининг пастлиги эҳтимол бу схема компонентларининг ульцерогенезнинг баъзи патогенетик механизмларига таъсири билан боғлиқдир. Бу схеманинг антисекретор ва эрадикацион фаолликка эга эканлиги шубҳа туғдирмайди. Бу схема компонентлари цитопротекция жараёнларига салбий таъсир кўрсатади, деб мантиқан тахмин қилиш мумкин. Бошқа муаллифлар ҳам шу фикрни қўллаб – қувватлайдилар (Белова И.М. ва ҳаммуал., 2004; Канонов А.В. ва ҳаммуал., 2005). Меъда шиллиқ қаватининг ҳолатига меъда шираси базал порциясидаги эримайдиган шиллиқ гел микдорига қараб баҳо берилди. *H. pylori* эрадикацияси уреаза тести ёрдамида даволашдан олдин ва даволашдан кейин динамикада ўрганилди. Яра чандикланишини кузатиш мақсадида динамикада ЭГДФС қилинди. А.А.Хамраевнинг берган маълумотларига кўра, хеликобактер инфекцияси билан зарарланган беморларни омепразол, кларитромицин ва метронидазол билан даволаш ҳимоя шиллиқ қаватида камайган фукоза микдорини етарли даражада коррекция қила олмайди. *H. pylori* эрадикацияси шиллиқ қават синтези асосий компонентларининг биров кўпайишига олиб келади. Бирок, эрадикация натижасида гастродуоденал соҳа цитопротектив жараёнларининг салбий ўзгаришлари сақланиб қолади. Инфекция натижасида юзага келган ҳимоя механизмларидаги ўзгаришлар шунчалик чуқур ва ўзига хос бўлганлиги сабабли *H. pylori* ни йўқ қилиш ҳам камайган фукозани нормага олиб келмайди. Уч компонентли терапия эрадикацион фаоллигининг паст бўлиши ҳимоя механизмларига салбий таъсир кўрсатибгина қолмай, яра чандикланишининг сусайишига ҳам олиб келади. (А.А.Хамраев, 2005).

Текширувларимиз натижасида пантопразол, азитромицин ва амоксициллиндан иборат бўлган схеманинг юқори самарали эканлиги аниқланди. Бу схема антисекретор ва антихеликобактер хусусияти билан биргаликда ҳимоя механизмларига ҳам ижобий таъсир кўрсатади. Афсуски, биз пантопразол асос қилиб олинган уч компонентли схемаларнинг цитопротекция жараёнларига таъсирига оид адабиёт манбаларини топа олмадик. Адабиётлардаги пантопразолли схемаларнинг эрадикацион фаоллиги бизнинг натижаларимизни тасдиқлайди (Sachs G., 1997, Svoboda P. et al., 1997; Al.Dajani et al., 1999).

Аниқланишича, гастродуоденал соҳа шиллиқ қавати ҳимояси бир - бири билан узвий боғлиқ бўлган кўпгина механизмларга боғлиқ бўлиб, буларнинг асосий қисми хужайра микёсида бўлиб ўтади. Шунинг учун бу механизмларни биоптат микдори етарли бўлмаганлиги сабабли клиник текширувлар орқали деярли ўрганиб бўлмайди. Шу сабабли кўрсаткичларни бевосита шиллиқ қават тўқимасида ўрганиш учун тажриба текширувлари ўтказилди. Тажриба текширувларини ўтказишнинг яна бир афзаллик томони шундаки, ўрганилаётган препаратлар самарадорлигини алоҳида кузатиш имкониятига эга бўлиш мумкин. Бундай текширувларни клиник шароитда ўтказиб бўлмайди. Бундан ташқари, тажриба усулида экспериментал яра прототип моделини танлаш имкониятига эга бўлиш билан бирга, яра юзаси жойлашиш жойи бир хиллилиги таъминланади.

Маълумки, меъда антрал қисмида жойлашган шиллик ишлаб чиқарувчи хужайраларнинг миқдори шиллик қават функционал ҳолатини баҳоловчи кўрсаткич бўлиб ҳисобланади. Бу хужайраларда доимий равишда углевод боғлари ҳосил бўлади ва оксилли компонент билан боғланади. Бунинг натижасида тўлиқ бўлмаган гликопротеин ҳосил бўлади. Кейинчалик бу гликопротеиндан охириги маҳсулотлар, яъни эримайдиган гликопротеинлар ҳосил бўлади. Эримайдиган гликопротеинлар синтези хужайра миқёсида кечувчи муайян жараёнлар натижасида амалга ошади. Бу жараёнларни ўрганиш цитопротекция ҳолати ҳақидаги билимларни тўлдирди (Железная Л.А., 1998; Лапина Т.Л., 2006; Канонов А.В., 2006).

Яра касаллигига қарши терапия компонентлари ва схемаларининг шиллик ишлаб чиқарувчи хужайраларга таъсирини ўрганиш шуни кўрсатадики, антибактериал препаратлар ичида метронидазол ва кларитромицин протектив омилларга салбий таъсир этади. Бу гуруҳларда шиллик ишлаб чиқарувчи хужайраларнинг 24,7% ва 19,4% га камайиши кузатилди. Тинидазол, амоксициллин ва азитромицин фаолият кўрсатувчи шиллик ишлаб чиқарувчи хужайралар миқдорига деярли таъсир кўрсатмади. Рифампицинли гуруҳда препаратнинг стимуловчи таъсири кузатилди. Хужайралар миқдори бу гуруҳда 34,0% га кўпайди. Протон помпаси ингибиторлари хужайралар миқдорига турлича таъсир кўрсатиши аниқланди. Омепразол фаолият кўрсатувчи хужайралар миқдорини камайтириши, пантопризол эса ошириши кузатилди. Уч компонентли схемалар самарадорлигини ўрганиш вақтида клиник текширувлардан фарқли равишда пантопризол асос қилиб олинган схема таркибидаги амоксициллин ўрнига рифампицин препаратини қўлладик. Амоксициллинга нисбатан рифампицин шиллик ишлаб чиқарувчи хужайралар миқдорини нисбатан кўпроқ ошириши кузатилганлиги учун уларни схема таркибида ўрганиш қизиқиш уйғотди. Омепразол, кларитромицин ва метронидазолдан иборат схема меъда шиллик қаватига салбий таъсир кўрсатиши аниқланди. Бу гуруҳда даволаш натижасида шиллик ишлаб чиқарувчи хужайралар миқдори 37,6% га камайган. Пантопризол, азитромицин ва рифампициндан иборат схема самарали бўлиб чиқди. Бу гуруҳда шиллик ишлаб чиқарувчи хужайралар миқдори 44,1% га кўпайди.

Тахмин қилинишича, олинган натижалар қўлланилаётган препаратларнинг цитопротекция механизмларига турлича таъсири билан боғлиқ. Шунинг учун ярага қарши қўлланилувчи препаратларнинг монооксигеназа фермент тизими фаолиятига таъсирини ўрганишни мақсадга мувофиқ деб билдик.

Бир қатор муаллифларнинг текширув натижалари шуни кўрсатадики, МОТ, айниқса, цитохром Р-450 ва унинг баъзи изоформалари шиллик қаватнинг эримайдиган гликопротеинлари синтезида муҳим ўрин тутди. Бу тизимнинг таъсири эндоплазматик ретикулумда оксил боғлари синтези, углеводли компонентлар билан боғланиши ва Гольджи аппаратида эримайдиган формага ўтказилиши билан боғлиқ (Радбиль О.С., 1990; Климов П.К., 1991; Алмазов В.А. ва ҳаммуал., 1993; Pescar В.М. et al., 1980; Liau Y.H. et al., 1983; Wade A.E. et al., 1985). Шунинг учун бу фермент системаси функционал ҳолатини ўрганиш яра касаллигига қарши даволашда қўлланиладиган дори воситаларининг шиллик ишлаб чиқариш ва цитопротекция механизмларига таъсирини баҳолашда муҳим аҳамиятга эга.

Ўтказган текширувларимиз натижалари тажрибавий ярада МОТ ферментлари миқдори ва фаоллиги кескин камайиб кетишини кўрсатди. Ярага қарши терапия компонентларининг бу система фаолиятига таъсирини ўрганиш натижасида метронидазол препарати ингибирловчи таъсир кўрсатиши аниқланди. Тинидазол, азитромицин ва амоксициллин МОТ фаолиятига деярли таъсир кўрсатмади. Кларитромицин МОТ ферментларини ингибирлайди. Бу гуруҳда цитохром Р-450 миқдори 24,4%, амидопирин-N-деметилаза ва НАДФН-цитохром-с-редуктаза ферментлари фаоллиги 25,0% ва 28,2% га камайди. Рифампицин МОТ ферментларига кучли индуктив таъсир кўрсатди. Цитохром Р-450 34,1% га, амидопирин-N-деметилаза ва НАДФН-цитохром-с-редуктаза ферментлари фаоллиги 69,8% ва 86,2% га кўпайиши кузатилди. Омепразолнинг яққол ингибирловчи, пантопразолнинг эса индуктив таъсири кузатилди.

Омепразол, кларитромицин ва метронидазолдан иборат схема билан даволаш натижасида цитохром Р-450 миқдори икки баробар камайиши, амидопирин-N-деметилаза ва НАДФН-цитохром-с-редуктаза ферментлари фаоллиги икки баробардан ортиқ камайиши кузатилди. Пантопразол, рифампицин ва азитромицин билан даволаш натижасида МОТ ферментлари миқдори ва фаоллиги деярли икки баробар кўпайган. Олинган натижалар ярага қарши даволашда қўлланиладиган дори воситалар ва схемаларнинг шиллиқ қават ҳимоя механизмларига таъсири уларнинг бевосита МОТ ферментларига таъсири билан боғлиқ эканлигини исботлайди.

С.Е.Сooke ва ҳаммуал. (1996) таъкидлашларича, метронидазол цитохром Р-450 изоформаларига ингибирловчи таъсир кўрсатади, бу ўз навбатида яра касаллиги антихеликобактер терапиясига салбий таъсир кўрсатиши мумкин.

Текширувларимиз натижасида кларитромицин ва омепразолнинг меъда шиллиқ қавати МОТ ферментларига ингибирловчи таъсири аниқланди. Адабиётларда бу препаратларнинг жигар, буйрак ферментларига ингибирловчи таъсир кўрсатиши ҳақида маълумотлар берилган (Передерий В.Г. ва ҳаммуал., 2002; Венгеровский А.И., 2003). Афсуски, бу препаратларнинг меъда МОТ ферментларига таъсири ҳақида маълумотлар берилмаган. А.А.Хамраев (2005) тадқиқотларида омепразол, кларитромицин ва метронидазолдан иборат уч компонентли схемани қўллаш натижасида меъда шиллиқ қавати МОТ функционал ҳолати сезиларли даражада пасайиши кузатилган. Муаллифнинг таъкидлашича, бу ўзгаришлар омепразол ва кларитромициннинг ингибирловчи таъсири билан боғлиқ.

Амоксициллин, азитромицин ва тинидазол билан монотерапия ўтказиш шиллиқ ишлаб чиқарувчи хужайралар миқдорига ва МОТ ферментлари ҳолатига таъсир кўрсатмади. Бунга сабаб, бу препаратларнинг цитопротекция механизмларига нисбатан инертлигидир. Бу препаратларнинг цитохром Р-450 тизими ферментларига таъсири йўқлигини бошқа муаллифлар ҳам таъкидлайдилар (Прохорович Е.А., 2006; Chaikin P. et al., 1982).

Кейинги вақтларда рифампициннинг *H. pylori* га нисбатан юқори фаоллигига оид бир қанча илмий ишлар амалга оширилганлиги сабабли, антибиотикларга резистентлик вужудга келган ҳолатларда рифампицин уч компонентли схема таркибида қўлланилмоқда (Bell C.D. et al., 1992; Bock H. et al., 2000; Fujimura S. et al., 2002). Бундан ташқари рифампицин жигар МОТ тизими индуктори эканлиги маълум (Венгеровский А.И., 2003; Арчаков А.И. ва ҳаммуал., 2008).

Текширувларимиз натижасида препаратнинг меъда шиллик қавати МОТ тизими ферментларига индуктив таъсири аниқланди. Рифампициннинг *N. pylogi* эрадикациясига ва химоя механизмларига ижобий таъсири яра касаллигини даволашда айнан қўл келади, деб ҳисоблаш мумкин. Тахмин килишимизча, рифампициннинг шиллик қават монооксигеназа тизимига индуктив таъсири ҳамма индукторларга хос бўлган механизмлар натижасида амалга ошади. Маълумки, индукторлар ЛПО жараёнлари ва мембрана фосфолипидлари деградациясини тормозлаши аъзоларда қон айланишини яхшилаши орқали цитопротекция жараёнларига ижобий таъсир кўрсатади (Аскамов Б.М. ва ҳаммуал., 1988; Биленко М.В., 1989; Хақимов З.З., 1992; Новожеева Т.П. ва ҳаммуал., 1993). Омепразол, рифампицин ва кобавит билан даволаш меъда шиллик қавати МОТ ферментларига кучли индуктив таъсир кўрсатишини бошқа муаллифлар ҳам таъкидлайдилар (Хамраев А.А., 2005).

Текширувларимиз натижасида омепразолга нисбатан пантопразол самарали эканлиги аниқланди. Омепразол ҳам шиллик қават синтезига, ҳам МОТ тизимига ингибирловчи таъсир кўрсатиши сабабли протектив жараёнларни кучайтириш нуқтаи назаридан самарасиз ҳисобланади. Препаратнинг МОТ ферментларига ингибирловчи таъсирини бошқа муаллифлар ҳам кузатганлар (Лопина О.Д., 2002; Ткач С.М., 2002; Исаков В.А., 2003; J.Tuukanen et al., 1986; Katashima M. et al., 1998).

Пантопразол цитохром Р-450 тизимига таъсир қилмаслиги ва ҳатто баъзи бир изоформаларини индуцирлаши маълум (Передерий В.Г. ва ҳаммуал., 2002; Ткач С.М., 2003; Meyer U.A., 1996; Huber R. et al., 1996). Препаратнинг бу хусусиятига асосланиб, уни ярага қарши даво схемаларига киритиш мақсадга мувофиқ, деб ҳисоблаймиз. Пантопразол, рифампицин ва азитромицин билан даволанган ҳайвонлар гуруҳидан олинган натижалар бунинг яққол исботидир. Бу гуруҳда МОТ ферментлари индукцияси ва шиллик қават синтезининг ошиши кузатилди. Бизнинг фикримизча, омепразол асос қилиб олинган ва айниқса таркиби метронидазол ва кларитромициндан ташкил топган уч компонентли схемаларни танлаш уларнинг МОТ ферментларига ингибирловчи таъсири нуқтаи назаридан мақсадга мувофиқ эмас, чунки бу ўз навбатида цитопротектив жараёнларга салбий таъсир кўрсатади.

Маълумки, меъда ва ўн икки бармоқли ичак шиллик қавати резистентлиги регионар қон айланиши билан узвий боғлиқдир. Қон айланишининг сусайиши химоя қавати фаолиятининг издан чиқишига олиб келади. Ҳозирги вақтда ишемик ва постишемик жараёнларнинг кечишида структур-функционал ўзгаришлар ва бунинг оқибатида биологик мембраналар барьер вазифасининг издан чиқиши маълум. Биологик мембраналарнинг фосфолипидларида ЛПО жараёнларининг ишемия шароитида кучайиши тўқима ва хужайраларнинг шикастланишига олиб келувчи механизм бўлиб ҳисобланади (Велиханова Д.М. ва ҳаммуал., 1981; Дудник Л.В. ва ҳаммуал., 1981; Шарапов В.И. ва ҳаммуал., 1986; Шнейвайс В.Б. ва ҳаммуал., 1996). Аниқланишича, эндоплазматик ретикулум мембраналарида липидлар пероксидли оксидланиши маҳсулотларининг тўпланиши микросомал фермент тизими фаоллигининг умумий пасайиши ва бу тизим терминал компоненти бўлган цитохром Р-450 деградацияси билан кечади (Владимиров Ю.А., 1998; Учайкин В.Ф. ва ҳаммуал., 1999). Хужайрада липидлар эркин радикалли оксидланиши турли

хил регулятор тизимлар назоратида бўлади. ЛПО жараёнларининг босқичма-босқич кечиши хужайрада уни бошқариш имконини беради. Бу жараёнларнинг босқичлилиги фермент ва нофермент табиатга эга бўлган турлича тизимлар орқали бошқарилади. Шубҳасиз, кислород радикаллари дезактивациясида антиоксидант ферментлари энг муҳим аҳамиятга эга (Ивашкин Н.Ю. ва ҳаммуал., 2002; Бунятян Н.Д. ва ҳаммуал., 1999; Гомбаева С.Б. ва ҳаммуал., 1998). Хозирги кунга келиб, яра хосил булиш жараёнларида липидлар пероксидли оксидланиши жараёнларининг интенсивлигини тасдиқловчи маълумотлар талайгина (Опарин А.Г. ва ҳаммуал., 1990; Эседов Э.М. ва ҳаммуал., 1999).

Аниқлашимизча, тажрибавий ярада ЛПО жараёнлари кучаяди. Метронидазолли гуруҳда АОТ ферментлари фаоллигининг сусайиши ва МДА миқдорининг деярли 1,5 баробар кўпайиши кузатилди. Тинидазол ва азитромицинли гуруҳларда препаратларнинг антиоксидант таъсири кузатилди. Тинидазолни қўллаш натижасида каталаза фаоллиги ишонарли равишда кўтарилган. Азитромицин қўлланганида эса, МДА миқдори камайди. Амоксициллин ЛПО жараёнларини кучайтирди. МДА миқдори 18,0% га ошди, АОТ ферментлари фаоллиги эса ўзгармади. Кларитромицинли гуруҳда препаратларнинг ЛПО га салбий таъсири кузатилди, бу МДА миқдорининг 77,9% га ошиши ва СОД, каталазанинг 37,1% ва 37,5% га камайиши билан намоён бўлди. Рифампициннинг яққол антиоксидантлик таъсири аниқланди. Бу гуруҳда МДА миқдори деярли 2 баробар камайди, СОД фаоллиги 3 баробар, каталаза 1,5 баробардан кўпроқ ошиши кузатилди.

Омепразолли гуруҳда ПОЛ жараёнларининг кучайиши, пантопразолли гуруҳда эса препаратнинг антиоксидантлик таъсири кузатилди. Шунини таъкидлаб ўтиш керакки, омепразол, кларитромицин ва метронидазолнинг МОТ ферментларига ингибирловчи таъсири уларнинг мембрана фосфолипидларининг пероксидли оксидланишига салбий таъсири билан боғлиқ. Омепразол, кларитромицин ва метронидазол билан даволаш натижасида ЛПО жараёнларининг кучайиши кузатилди. Пантопразол, азитромицин ва рифампицин билан даволаш натижасида препаратларнинг антиоксидантлик хусусияти сақланди. Бу гуруҳ натижаларида МДА миқдорининг кескин камайиши ва СОД, каталаза ферментлари фаоллигининг ошиши кузатилди.

Тахмин қилишимизча, ЛПО жараёнларининг тезлашиши микроциркуляциянинг издан чиқиши, тўқима гипоксияси ва анаэроб метаболизмнинг кучайиши каби ўзаро боғлиқ бўлган патогенетик омиллар туфайли юзага келади. Адабиётларда берилган маълумотлар АТФ танқислигига олиб келувчи тўқима гипоксияси хужайраларда ЛПО жараёнларини кучайтирувчи кучли омил эканлиги ҳақида гувоҳлик беради (Зенков Н.К. ва ҳаммуал., 1996; Логинов А.С. ва ҳаммуал., 1996). Юқоридаги механизмлар туфайли яра касаллигида ЛПО жараёнларининг кучайишини тасдиқловчи маълумотлар ҳам анчагина (Шнейвайс В.Б. ва ҳаммуал., 1996; Эседов Э.М. ва ҳаммуал., 1998; Halliwell B. et al., 1984).

Адабиётларда метронидазолнинг ЛПО га таъсири ҳақида қарама-қарши фикрлар мавжуд. Pelissier M.A. ва ҳаммуал. (2007) таъкидлашларича, йўғон ичакнинг кимевий шикастланишида метронидазол шиллиқ қаватга антиоксидант таъсир кўрсатган. В.Г.Сторожук ва ҳаммуал. (1997) гемолизланган эритроцитларда *in vitro* ўтказилган текширувларда антихеликобактер терапиясида қўлланилиб келаётган

метронидазол ва тетрациклиннинг антирадикал ҳимоя ферментларига таъсирини ўрганганлар. Муаллифларнинг хулосаларига кўра, метронидазол ва тетрациклин АОТ ферментларига ингибирловчи таъсир кўрсатади, бу ўз навбатида реактив оксиген радикаллари хосил бўлишини камайтиришга салбий таъсир кўрсатади. Адабиётлардан тинидазол ва амоксициллиннинг ЛПО га таъсири ҳақида маълумотларни топа олмадик. Азитромициннинг антиоксидантлик таъсири ҳақидаги олган натижаларимиз О.Васаг ва ҳаммуал. (2007) ва Клочков В.А. ва ҳаммуал. (2005) берган маълумотларини тасдиқлайди. Муаллифларнинг таъкидлашларича, хламидия пневмонияси фонида ўтказилган юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларни азитромицин билан даволаш натижасида антителолар титри камаяди, липид спектри меъёрлашади ва қон плазмасининг антиоксидант резерви ошади. Актан В. ва ҳаммуал. (2003) ҳам шу фикрни тасдиқлайдилар. Уларнинг аниқлашларича, тажрибавий отитда азитромицин қўлланганида, NO-синтаза фаоллигининг ошиши ва МДА миқдорининг камайиши орқали препаратнинг яққол антиоксидантлик хусусияти намоён бўлган.

Текширувларимиз натижасида азитромициндан фарқли равишда кларитромициннинг ЛПО жараёнларига салбий таъсирини кузатдик. А.А.Хамраевнинг (2006) тахминларига кўра, кларитромициннинг МОТ ферментларига ингибирловчи таъсири АОТ ферментлари фаоллигини бостириш ва ноферментатив йўллар орқали юзага келади. Н.Аkamatsu ва ҳаммуал. (1996) кларитромициннинг нейтрофиллар фаолиятига *in vitro* ўрганиши жараёнида препарат эркин радикаллар хосил бўлиши ва хемотаксисни кучайтиришини кузатганлар. Муаллифларнинг тахминларига кўра, препаратнинг нейтрофиллар фаоллигини ошириши *in vivo* ҳам кузатилиши мумкин.

Шуни алоҳида таъкидлаб ўтиш керакки, рифампициннинг антиоксидантлик хусусияти монооксигеназа тизимининг бошқа индукторлари каби бу фермент системаси дисфункциясига ижобий таъсир кўрсатиши сабаблидир. ЛПО жараёнларининг нормаллашуви қон айланишининг яхшиланиши, тўқима метаболизмининг меъёрлашуви, антиоксидант ферментларининг фаоллашуви, мембрана фосфолипидлари шикастланишининг камайиши, рибосомалар ва эндоплазматик ретикулум фаолиятининг нормаллашуви, хужайра ичи гомеостазининг меъёрлашуви каби ўзаро боғлиқ бўлган механизмлар орқали юзага келади. Oida Y. ва ҳаммуал. (2006) сичқонларда тажрибавий паркинсонизм моделида рифампициннинг антиоксидантлик хусусиятини кузатганлар. Рифампициннинг кучли антиоксидантлик хусусиятини бошқа муаллифлар ҳам таъкидлайдилар (А.А.Хамраев, 2006).

Протон помпаси ингибиторларини ўрганиш давомида препаратларнинг турлича таъсири кузатилди. Омепразолни қўллаганда ЛПО жараёнларининг кучайиши эҳтимол препаратнинг АОТ тизими ферментларига ингибирловчи таъсир кўрсатиши билан боғлиқдир. Бизнинг тахминимизча, омепразолнинг МОТ ферментлари фаолиятига ингибирловчи таъсир кўрсатишининг асосий сабаби – бу препаратнинг АОТ ферментлари фаоллигига ингибирловчи таъсири бўлиб, кейинчалик эркин радикаллар ва токсик маҳсулотларнинг кўпайишига олиб келишидир. Омепразолнинг оксидантлик хусусияти ҳақида бошқа муаллифлар ҳам таъкидлайдилар (Ohara T. et al., 1992). Пантопразолнинг антиоксидантлик

хусусияти ҳақида олган натижаларимиз Simon W.A. ва ҳаммуал. (2006) тадқиқотлари натижаларига мос келади. Муаллифларнинг таъкидлашларича, пантопризол эркин радикалларни «тутиб олувчи» хусусияти орқали кучли антиоксидантлик таъсирига эга. Муаллифларнинг таъкидлашларига кўра, антиоксидантлик хусусияти бўйича пантопризол лансопризолдан устун туради.

Омепразол, кларитромицин ва метронидазол билан даволаш натижасида ЛПО жараёнларининг кучайишини бошқа муаллифлар ҳам таъкидлайдилар (Хамраев А.А., 2005). Пантопризол, рифампицин ва азитромицин билан даволаш МОТ тизими ферментларига индуктив таъсири ушбу схема компонентларининг ЛПО жараёнларига антиоксидант таъсири билан боғлиқ. Олинган натижалар интакт гуруҳ натижаларидан деярли фарқланмади.

Кейинги йилларда гастроэнтерологияда ҳар хил патологик ҳолатларда NO нинг меъда метаболик жараёнларига таъсирини ўрганишга бўлган қизиқиш кучайди (Виноградов Н.А., 2001; Поленов С.А., 1998). NO ва унинг маҳсулотлари бўлган нитратлар ва нитритлар меъда-ичак тизимида доимий равишда учрайди (Реутов В.П. ва ҳаммуал., 1998; Саблин О.А. ва ҳаммуал., 2004; Мамышев С.Н. ва ҳаммуал., 2005).

Аниқланишича, NO меъда секрецияси стимуляциясида ва шиллик қавати гиперемияси юзага келиши механизмларида муҳим ўрин тутувчи омилларнинг бири бўлиб ҳисобланади. Томирларда ва без ҳужайраларида NO-синтаза фаоллигининг ошиши бунинг исботидир. Яра чандиқланиши босқичида меъданинг барча структур элементларида NO-синтаза фаоллигининг камайиши яра касаллиги патогенезида NOга боғлиқ реакциялар ҳам иштирок этиши мумкинлигини тасдиқлайди (Гоженко А.И. ва ҳаммуал., 2000). Аниқланишича, NO циклооксигеназани камайтириш хусусиятига эга. Адабиётларда шиллик қават бутунлигини таъминлашда простагландинлар ва NO орасидаги боғлиқликни исботловчи далиллар мавжуд (Марков Х.М., 1996). Азот оксидини гастродуоденал соҳа шиллик қаватининг энг муҳим ҳимоя омилларидан бири деб ҳисоблаш зарур. Унинг таъсири шиллик қават қон айланиши билан боғлиқ. NO-синтазани блоклаш шиллик қаватда қон айланишининг сусайишига олиб келади. Бунинг натижасида меъда секретор фаолиятига, агрессия омилларига нисбатан шиллик қаватнинг турғунлигига, эрозия ва яралар ҳосил бўлиши ва битиши жараёнларига билвосита таъсир юзага келади (Cabrera C. et al., 1995).

Бизнинг аниқлашимизча, тажрибавий ярада шиллик қават тўқимасида НАДФН-диафораза фаоллиги яққол ошиши кузатилди. Бу жараён NO маҳсулотларининг 2 баробар ортиши ва нитратредуктаза фаоллигининг 2 баробардан ортиқ пасайиши билан кечди. Шунини таъкидлаб ўтиш лозимки, бу ўзгаришлар меъда шиллик қаватига бўлган шикастловчи омилга нисбатан компенсатор равишда кечади. НАДФН-диафораза фаоллигининг ошиши NO ҳосил бўлиши жараёнларини тезлатади, натижада NO маҳсулотлари тўпланиши кузатилади. Нитратредуктаза фаоллигининг пасайиши маҳсулотлардан NO ҳосил бўлишининг издан чиқишига олиб келади. Шунини таъкидлаб ўтиш керакки, тажрибавий ярада МОТ тизимининг ингибирланиши шиллик қаватда NO ҳосил бўлиши ва ЛПО жараёнларининг ўзаро кучайиши туфайлидир. Баъзи муаллифларнинг таъкидлашларига кўра, ўпка ва жигарда NO маҳсулотларининг тўпланиши натижасида цитохром P-450 миқдори 2 баробар

камайишига олиб келади (Zweier S.L. et al., 1999). Айниқса, қари ҳайвонлар NO метаболизми маҳсулотларининг цитохром P-450 фаоллигига ингибирловчи таъсирига сезувчан бўладилар (Mayhan W.G., 1992; Nakaki T., 1994). Демак, NO метаболизми маҳсулотлари жигар ва бошқа аъзолардаги мана шу гемопроteid микдорини камайтириш орқали кўпгина бирикмалар метаболизмини блоклайди. NO маҳсулотларининг цитохром P-450 га таъсири уларнинг гемопроteid фаол марказида гемнинг олтинчи аксил ҳолати билан боғланиши ва организм интоксикацияси юзага келиши жараёнларида ЛПО фаоллашиши натижасида липидлар гидропероксидлари ҳисобига цитохром P-450 га инактивацияловчи таъсири натижасида юзага келади (Тиунов Л.А. ва ҳаммуал., 1991).

Ярага қарши даволашда қўлланиладиган препаратларнинг NO кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш давомида омепразол, кларитромицин ва метронидазол нитратредуктаза фаоллигини аҳамиятли даражада камайтириши аниқланди. Бу ўз навбатида NO маҳсулотларининг кўпайишига олиб келди. НАДФН-диафораза фаоллиги бу гуруҳларда даволанмаган гуруҳ натижаларидан деярли фарқланмади. Тинидазол ва азитромицинли гуруҳларда препаратларнинг ижобий таъсири кузатилди. Тинидазол билан даволаш натижасида нитратредуктаза фаоллиги 23,2%, азитромицин билан даволаш натижасида эса 17,7% ошди. NO маҳсулотларининг камайиши 26,5% ни ташкил этди. Амоксициллин NO ҳосил бўлиши жараёнларига таъсир этмади. Рифампицинли гуруҳда NO маҳсулотлари 2 баробардан ортиқ камайиши, нитратредуктаза фаоллиги эса даволанмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,7 баробар ошиши кузатилди. Пантопразол издан чиққан NO ҳосил бўлиш жараёнларига коррекцияловчи таъсир кўрсатди. Омепразол, кларитромицин ва метронидазол билан даволаш давомида препаратларнинг салбий таъсири сақланди. Пантопразол ва азитромицин билан даволанган гуруҳда NO ҳосил бўлиши кўрсаткичлари тўлиқ нормаллашди. NO маҳсулотлари 1,8 баробар, НАДФН-диафораза фаоллиги 6,3 баробар камайиши, нитратредуктаза фаоллиги деярли 1,8 баробар кўпайиши кузатилди. Эҳтимол шунга ўхшаш механизмлар препаратнинг антихеликобактер таъсири билан ҳам боғлиқдир. Бироқ, NO маҳсулотларининг тўпланиши шиллиқ қават ҳимоя механизмлари фаолияти нуқтаи назаридан мақсадга мувофиқ эмас.

Кларитромициннинг салбий таъсирига келсак, олган натижаларимиз Kohri K.U. ва ҳаммуал. (2000) тадқиқотлари натижаларига мос келади. Муаллифларнинг таъкидлашларига кўра, тажрибада каламушларда хламидиялар чақирган пневмонияда кларитромицинни қўллаш альвеоляр макрофагларда NO ҳосил бўлиши ва NO маҳсулотларининг камайишига олиб келиши натижасида инфекция тарқалиши камаяди ва препаратнинг антибактериал хусусияти кучаяди.

Текширувларимиз натижасида азитромицинли гуруҳда NO маҳсулотларининг ишонарли даражада камайишини ва нитратредуктаза фаоллигининг ошишини кузатдик. Бу натижаларимиз Bouwman J.J. ва ҳаммуал. (2005) тадқиқотлари натижаларига мос келади. Муаллифлар хламидиялар чақирган пневмония билан хасталанган беморларда азитромицин қўлланганида препаратнинг NO ҳосил бўлиши механизмларига коррекцияловчи таъсир кўрсатишини аниқлаганлар.

Текширувларимизда NO ҳосил бўлиши кўрсаткичлари бўйича энг яхши натижалар рифампицинли гуруҳда кузатилди. Yuvas Y. ва ҳаммуал. (2006)

аниқлашича, рифампицин альвеоляр эпителий ҳужайраларида NO ҳосил бўлиши жараёнларини нормаллаштиради. Рифампициннинг NO ҳосил бўлиши тизимига ижобий таъсирини К.С.Вrinkmann ва ҳаммуал. (2005) ҳам таъкидлайдилар. Уларнинг аниқлашича, рифампицин макрофаглардан яллиғланиш медиаторлари чиқишини камайтиради ва NO синтези ферментлари фаоллигига ижобий таъсир кўрсатади. Текширувларимизда омепразолли гуруҳда NO маҳсулотлари кўпайиши ва нитратредуктаза фаоллигининг камайишини аниқладик. NO маҳсулотларининг кўпайиши препаратнинг нитратредуктаза фаоллигини ингибирлаши туфайли, яъни NO ресинтези жараёнларига таъсири натижасида эканлигини алоҳида таъкидлаб ўтиш лозим. L.Fandriks ва ҳаммуал. (2001) NO маҳсулотлари тўпланишининг бошқа механизмини тахмин қиладилар. Муаллифлар таъкидлашларига кўра, омепразол меъда секрециясини бостириши туфайли сўлак билан ютилган NO маҳсулотларининг кимевий айланишини камайтиради, натижада NO ҳосил бўлиши жараёнлари ҳам сустлашади.

Омепразол, кларитромицин ва метронидазол билан даволанган гуруҳда NO маҳсулотларининг тўпланиши, нитратредуктаза фаоллигининг пасайиши кузатилди. НАДФН-диафораза фаоллиги деярли ўзгармади. Шунинг таъкидлаб ўтиш керакки, бу ўзгаришлар эҳтимол патогенетик омиллар комплексига таъсири билан боғлиқдир. NO ҳосил бўлиши тизими патологик жараёнларининг алоҳида бир тизими бўлиб ҳисобланади. Маълумки, ЛПО интенсификациясида эркин радикаллар NO тизимига салбий таъсир кўрсатади (Малышев И.Ю. ва ҳаммуал., 2000; Харченко А.В. ва ҳаммуал., 2007; Введенская Л.С. ва ҳаммуал., 2008). Бунда супероксидлар NOга таъсир этиши оқибатида нитрат ҳосил бўлади, шунинг учун супероксиддисмутаза (СОД) NOни шу анион таъсирида зарарланишидан сақлайди. NO ҳосил бўлишининг пасайиши гипоксиянинг асосий сабабчиси бўлиб, фаол радикаллар ҳосил бўлишига ва АОТ ферментлари фаоллигининг сусайишига олиб келади (Ванин А.Ф., 1998; Ковалевская К.С. ва ҳаммуал., 1999; Малышев И.Ю. ва ҳаммуал., 2000).

Омепразол, кларитромицин ва метронидазол билан даволаш шиллиқ қават АОТ ферментларига таъсири нуқтаи назаридан самарасизлиги туфайли бу комбинация азот оксиди ҳосил бўлиши тизимига нисбатан ҳам самарасиз ҳисобланади. Бу борада пантопризол, рифампицин ва азитромициндан иборат уч компонентли терапия яхши натижа кўрсатди. Бу гуруҳда ўтказилган даволаш натижасида NO маҳсулотлари миқдори ва ферментлар фаоллиги бутунлай нормага келди. Бу комбинациянинг самарадорлиги патологик жараённинг деярли барча тизимларига ижобий таъсир кўрсатиши билан намоён бўлди. Бу комбинация азот оксиди ҳосил бўлиши тизими фаолиятини тиклади, АОТ ферментлари фаоллигини оширди, мембрана липидлари пероксидацияси жараёнларини сустлаштирди, эндоплазматик ретикулум ферментлари миқдори ва фаоллигини оширди. Буларнинг барчаси гастродуоденал соҳа шиллиқ қавати синтезининг стимуляциясига сабаб бўлади.

Табиийки, ҳар қандай патологик давонинг мақсади касаллик кечиши ва ижобий натижалар олишга қаратилган бўлиши керак. Маълумки, яра касаллигида даволашнинг самарадорлиги чандикланиш муддати ва рецидивларнинг камайиши билан белгиланади. Ўтказган клиник текширувларимиз натижасида пантопризол, азитромицин ва амоксициллиндан иборат схеманинг омепразол, кларитромицин ва

метронидазол билан даволанган гуруҳга нисбатан яра чандикланиши ва эрадикация частотасига нисбатан юқори самарали эканлиги аниқланди.

Текширувларимизнинг тажрибавий қисмида ярага қарши даволашда қўлланиладиган дори воситаларининг агрессив ва химоя омилларига нисбатан қарама-қарши таъсири кузатилди. Шунинг учун тадқиқотларимиз давомида препаратларнинг ва ярага қарши қўлланиладиган схемаларнинг бириктирувчи тўқиманинг асосий элементи бўлган коллаген синтезига таъсирини ўрганиш алоҳида қизиқиш уйғотди.

Аниқлашимизча, тажриба ярасида оксипролин фракцияларининг нисбати эркин фракцияси кўпайиши ҳисобига ўзгаради. Бунинг оқибатида коллаген синтези механизмлари издан чиқади. Метронидазолни қўллаганда эса бу ўзгаришлар яна ҳам чуқурроқ бўлиб ўтади. Оксипролиннинг эркин фракцияси даволанмаган гуруҳ кўрсаткичига нисбатан 29,3% га ошган. Тинидазол, амоксициллин ва азитромициннинг оксипролин фракцияларига таъсири кузатилмади. Кларитромицин билан даволанган гуруҳда ҳам, метронидазол билан даволанган гуруҳ натижаларида ҳам оксипролин эркин фракцияларининг ошиши кузатилди. Рифампицин ва пантопразолнинг коллаген синтезига стимуловчи таъсири аниқланди. Бу гуруҳларда фракцияларнинг нисбати боғланган фракциянинг кўпайиши ҳисобига ўзгарди. Омепразолли гуруҳда эркин фракция 21,9% га камайди, боғланган фракция эса ўзгармади. Омепразол, кларитромицин ва метронидазолдан иборат уч компонентли терапия қўлланганида бу комбинациянинг оксипролин фракциялари нисбатига салбий таъсири аниқланди. Пантопразол, рифампицин ва азитромицинни комбинацияда қўллаш юқори самара бериши кузатилди. Бу гуруҳда эркин фракция деярли 2 баробар камайди, оксипролиннинг боғланган фракцияси эса 3 баробар ошиши кузатилди. Шунини таъкидлаб ўтиш керакки, текширувларимизда антихеликобактер препаратларининг меъда шиллик қавати регенерация жараёнларига таъсири монотерапия сифатида ўрганилди. Афсуски, адабиётларда бу йўналиш бўйича чоп этилган илмий-тадқиқот ишлари йўқ. Протон помпаси ингибиторлари ҳар хил авлодларининг яра регенерацияси жараёнларига таъсирини киёсий ўрганиш бўйича кўпгина маълумотлар берилган. Шубҳасиз, муаллифлар омепразолга нисбатан пантопразол устунлигини таъкидлайдилар (Передерий В.Г. ва ҳаммуал., 2002; Heinze et al., 2003).

Ҳозирга кунда омепразол ёки пантопразол асос қилиб олинган ва антихеликобактер таъсирига эга бўлган икки антибиотикдан иборат бўлган ўнлаб схемалар орасидан танлаб қўллаш имкониятига эгамиз. Бироқ, ўтказган текширувларимиз натижалари асосида шунини таъкидлаб ўтиш керакки, ярага қарши даволаш схемаларини танлашда шу схема компонентларининг гастродуоденал соҳа шиллик қавати агрессив-химоя омилларига таъсирини ҳисобга олган ҳолда белгилаш лозим.

Шундай қилиб, яра касаллигини даволашда омепразол, кларитромицин ва метронидазолни қўллаш меъда шиллик қаватига салбий таъсир кўрсатади. Бунга сабаб, бу схема компонентларининг шиллик ишлаб чиқарилишини бостиришидир. Тинидазол, амоксициллин ва азитромицин шиллик ишлаб чиқарувчи хужайраларга таъсир кўрсатмайди. Рифампицин ва пантопразол шиллик қават ишлаб чиқарилишини стимуллади. Бу таъсири бўйича рифампицин пантопразолдан устун

туради. Яра касаллигини даволашда химоя шиллик қавати коррекцияси нуктаи назаридан пантопразол, рифампицин ва азитромициндан иборат уч компонентли терапия самарали ҳисобланади. Омепразол, кларитромицин ва метронидазолдан иборат схеманинг химоя омилларига салбий таъсири уларнинг МОТ ферментлари миқдори ва фаоллигига, NO ҳосил бўлиши тизимига, липидлар пероксидли оксидланиши антиоксидант тизимига ингибирловчи таъсир кўрсатиши сабаблидир. Тинидазол, амоксициллин ва азитромицин бу тизимларнинг фаолиятига таъсир кўрсатмайди. Рифампицин ва пантопразол монооксигеназа тизимини индуцирлайди, издан чиққан NO ҳосил бўлиши тизимига коррекцияловчи таъсир кўрсатади ва антиоксидантлик хусусиятига ҳам эга. Пантопразол, рифампицин ва азитромициндан иборат уч компонентли схеманинг стимулловчи таъсири ушбу схема компонентларининг химоя шиллик қавати синтези патогенетик механизмларига индуктив таъсири билан боғлиқ. Омепразол, кларитромицин ва метронидазолдан иборат схема компонентлари агрессив-химоя омилларига салбий таъсир кўрсатиши натижасида регенератор жараёнларнинг секинлашуви юзага келади. Рифампицин ва пантопразол коллаген синтезини стимуллайди, тинидазол, амоксициллин ва азитромицин эса шиллик қават регенерация жараёнларига таъсир кўрсатмайди. Пантопразол, рифампицин ва азитромицинни комбинацияда қўллаш шиллик қават регенерация жараёнларининг кучайишига олиб келади.

Х О Т И М А

Асосий хулосалар:

1. Ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги билан хасталанган беморларни омепразол, кларитромицин ва метронидазол билан даволаш симптомларнинг ижобий динамикасига қарамай, шиллик қават химоя механизмларига деярли таъсир кўрсатмайди. Бу схема эрадикацион фаоллигининг пастлига ҳам яра чандиқланишининг сусайишига олиб келади.

2. Омепразол, кларитромицин ва метронидазолдан иборат терапиянинг меъда шиллик қаватига салбий таъсири ушбу схема компонентларининг шиллик ишлаб чиқарилишини бостириши билан боғлиқ. Тинидазол, амоксициллин ва азитромицин шиллик ишлаб чиқарувчи ҳужайралар миқдorigа таъсир кўрсатмайди. Рифампицин ва пантопразол шиллик қават синтезини стимуллайди. Бу таъсири бўйича рифампицин пантопразолдан устун туради. Яра касаллигини даволашда химоя шиллик қаватини коррекция қилиш нуктаи назаридан пантопразол, рифампицин ва азитромициндан иборат уч компонентли терапия самарали ҳисобланади.

3. Омепразол, кларитромицин ва метронидазолдан иборат терапия компонентлари МОТ ферментлари миқдори ва фаоллигига ингибицияловчи таъсир кўрсатганлиги сабабли бу схема химоя шиллик қаватига салбий таъсир кўрсатади. Тинидазол, амоксициллин ва азитромицин МОТ ферментлари фаолиятига таъсир кўрсатмайди. Рифампицин ва пантопразол монооксигеназа тизимини индуцирлайди. Пантопразол, рифампицин ва азитромициндан иборат уч компонентли схеманинг

цитопротекция механизмларига стимулловчи таъсири ушбу схема компонентларининг МОТ фаолиятига индуктив таъсири билан боғлиқ.

4. МОТ фаолиятидаги ўзгаришларнинг асосий сабабларидан бири – бу ўрганилаётган препаратларнинг липидлар пероксидацияси жараёнларига таъсирдир. Рифампицин яққол антиоксидантлик таъсирига эга. Бу хусусиятга камроқ даражада пантопразол, тинидазол ва азитромицин ҳам эга. Амоксициллин липидлар оксидланишини кучайтиради. Омепразол, кларитромицин ва метронидазолдан иборат бўлган схема компонентлари липидлар пероксидациясини стимуллайди. Пантопразол асос қилиб олинган, рифампицин ва азитромицин ҳам киритилган комбинациянинг самарадорлиги бу схема компонентларининг антиоксидантлик хусусиятлари билан боғлиқ.

5. Тажрибавий яра шароитида меъда шиллиқ қаватида липидлар пероксидациясининг кучайиши NO ҳосил бўлиши тизимининг издан чиқиши билан боғлиқ. Пантопразол, рифампицин, азитромицин ва тинидазол бу ўзгаришларни коррекциялаш хусусиятига эга. Амоксициллин эса бу тизимга таъсир кўрсатмайди. Омепразол, кларитромицин ва метронидазолнинг цитопротекция омилларига салбий таъсири ушбу схеманинг NO ҳосил бўлишининг асосий механизмларига салбий таъсири билан боғлиқ.

6. Омепразол, кларитромицин ва метронидазолдан иборат уч компонентли терапия регенератор жараёнларни секинлаштиради. Бунга сабаб, бу схема компонентларининг агрессив-ҳимоя омилларига салбий таъсирдир. Рифампицин ва пантопразол коллаген синтезини стимуллайди. Тинидазол, амоксициллин ва азитромицин шиллиқ қават регенератор жараёнларига таъсир кўрсатмайди. Пантопразол, рифампицин ва азитромицинни комбинацияда қўллаш шиллиқ қават регенерация жараёнларининг кучайишига олиб келади.

Амалий тавсиялар:

1. Яра касаллигини даволашда омепразол асос қилиб олинган, ва айникса, кларитромицин ва метронидазол ҳам киритилган уч компонентли схемани гастродуоденал соҳа шиллиқ қавати агрессив-ҳимоя омилларига салбий таъсир кўрсатганлиги сабабли қўллаш мақсадга мувофиқ эмас.

2. Пантопразол асос қилиб олинган ва азитромицин, тинидазол, амоксициллин ёки рифампицин каби антибиотиклар киритилган уч компонентли схемани қўллаш тавсия этилади. Хусусан, пантопразол, рифампицин ва азитромициндан иборат уч компонентли схема самаралидир.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

1. Якубов А.В., Паттахова М.Х. Актуальные проблемы антибактериальной терапии язвенной болезни //Инфекция, иммунитет ва фармакология.- Тошкент, 2008. - № 2. - Б. 44-48.

2. Якубов А.В., Паттахова М.Х. Сравнительная оценка эффективности некоторых схем тройной терапии на динамику клинико-лабораторных показателей у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки// Nazariy va klinik tibbiyot jurnali.-Тошкент, 2008. - № 4. - Б.55-58.
3. Паттахова М.Х., Якубов А.В. Изучение влияния компонентов противоязвенной терапии на содержание и активность ферментов монооксигеназной системы в ткани слизистой желудка при экспериментальной язве// Инфекция, иммунитет ва фармакология.- Тошкент, 2008. - № 4. - Б.168-172.
4. Якубов А.В., Паттахова М.Х. Влияние компонентов и некоторых схем противоязвенной терапии на содержание и активность ферментов монооксигеназной системы в ткани слизистой желудка при экспериментальной язве// Лікарська справа. Врачебное дело.- Киев, 2009. - № 3-4. - Б. 86-90.
5. Паттахова М.Х., Якубов А.В., Абдуллаев А.К. Влияние антихеликобактерной терапии на состояние монооксигеназной ферментной системы в слизистой гастродуоденальной зоны // «Человек и лекарство» Россия миллий конгресси материаллари, Москва, 14-18 апрел 2008 й. - Б.- 681.
6. Паттахова М.Х., Якубов А.В., Акбарова Д.С. Оценка влияния некоторых схем тройной терапии на состояние антиоксидантной системы защиты в слизистой желудка //«Санкт-Петербург-Гастро-2008» 10-Халқаро Славян-Болтиқ юбилеи илмий форуми материаллари, - Санкт-Петербург, «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга» журналари, 2008, № 2-3, Б. - 94.
7. Паттахова М.Х., Якубов А.В., Саидова Ш.А. Эффективность некоторых производных нитроимидазола на ферментативные механизмы цитозащиты в слизистой желудка при экспериментальной язве // «Современные проблемы экспериментальной и клинической медицины» V Халқаро илмий анжумани Тайланд-Паттайа, 20-28 феврал, «Современные наукоемкие технологии» журналари, Москва, 2008, №3, Б. - 90.
8. Якубов А.В., Паттахова М.Х., Саидова Ш.А. Влияние некоторых ингибиторов протонной помпы на биорегуляторную систему образования оксида азота в слизистой ткани желудка при экспериментальной язве // «Человек и лекарство» Россия миллий конгресси материаллари, Москва, 14-18 апрел 2008 й. – Б. 736-737.
9. Якубов А.В., Паттахова М.Х., Исакова Ш.З. Оценка эффективности воздействия рифампицина и кларитромицина на некоторые механизмы синтеза слизистого барьера в желудке // «Санкт-Петербург – Гастро-2008», 10-Халқаро Славян-Болтиқ юбилеи илмий форуми материаллари, - Санкт-Петербург, «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга» журналари, 2008, № 2-3, Б. - 138.
10. Паттахова М.Х., Хожирахмедов. Х.Г. Состояние регенераторной функции слизистой желудка при антихеликобактерной терапии язвенной болезни // Аспирантлар ва изланувчиларнинг «Ёш олимлар кунлари» илмий-амалий анжумани материаллари, Тошкент, 8-9 апрел 2008 й. Б. - 155.
11. Паттахова М.Х. Способ стимуляции защитного слизистого барьера желудка при проведении противоязвенной терапии.//Ахборот хати. № 0158. 18.11.08 й. Ўз. Республикаси ССВ томонидан тасдиқланган.

РЕЗЮМЕ

диссертации Паттаховой М.Х. на тему: «Взаимоотношение агрессивно-протективных факторов при антихеликобактерной терапии язвенной болезни и пути оптимизации лечения» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.42 – Клиническая фармакология.

Ключевые слова: язвенная болезнь, желудок, омепразол, пантопразол, кларитромицин, азитромицин, метронидазол, тинидазол, рифампицин, амоксициллин.

Объекты исследования: 66 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки; 208 крыс с экспериментальной язвой желудка.

Цель работы: изучить влияние компонентов и некоторых схем антихеликобактерной терапии язвенной болезни на состояние агрессивно-протективных факторов в гастродуоденальной зоне и определить эффективные схемы тройной терапии.

Методы исследования: клиничко-инструментальные, фармакологические, биохимические.

Полученные результаты и их новизна: В работе впервые изучено влияние некоторых макролидов, производных нитроимидазола, ингибиторов протонной помпы, амоксициллина и рифампицина на состояние защитных факторов в слизистой желудка при лечении язвенной болезни. Установлено, что изучаемые препараты и их комбинированное применение в схемах тройной терапии действуют разнонаправлено на взаимоотношение агрессивно-протективных факторов. Омепразол, кларитромицин, метронидазол и их комбинированное применение оказывает отрицательное влияние на защитные механизмы в слизистой ткани, которое проявляется нарушением в системе NO-образования, усилением процессов перекисного окисления липидов, снижением функционирования ферментов МОС, подавлением функционирования слизевырабатывающих клеток и нарушением регенеративных процессов. В этом плане инертными являются амоксициллин, тинидазол и азитромицин. Установлено, что пантопразол и рифампицин обладают корригирующим эффектом на нарушенные показатели защитных и агрессивных факторов.

Практическая значимость: Полученные результаты позволяют рекомендовать использование схемы тройной терапии на основе пантопразола с включением двух препаратов из таких антибиотиков как азитромицин, тинидазол, амоксициллин и рифампицин.

Степень внедрения и экономическая эффективность: результаты исследования внедрены в гастроэнтерологическое отделение 1 – Клиники ТМА, в учебный процесс на кафедрах Фармакологии, Клинической фармакологии, Факультетской и госпитальной терапии Ташкентской Медицинской Академии.

Область применения: фармакология, клиническая фармакология, гастроэнтерология.

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Паттахова Малика Хусановнанинг 14.00.42 – Клиник фармакология ихтисослиги бўйича “Яра касаллиги антихеликобактер терапиясида агрессив ва химоя омилларининг ўзаро мутаносиблиги ва даво чораларини оптималлаштириш йўллари” мавзусидаги диссертациясининг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч (энг муҳим) сўзлар: яра касаллиги, меъда, омепразол, пантопразол, кларитромицин, азитромицин, метронидазол, тинидазол, рифампицин, амоксициллин.

Тадқиқот объектлари: ўн икки бармоқ ичак яра касаллиги билан хасталанган 66 нафар бемор; тажрибавий меъда яра касаллиги ҳосил қилинган 208 та каламуш.

Ишнинг мақсади: яра касаллиги антихеликобактер терапияси компонентлари ва баъзи схемаларининг гастродуоденал соҳа агрессив-химоя омилларига таъсирини ўрганиш ва уч компонентли терапиянинг самарали схемаларини белгилашдан иборат.

Тадқиқот усуллари: клиник-инструментал, фармакологик, биохимик.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: Биринчи маротаба яра касаллигини даволашда қўлланиладиган баъзи макролидлар, нитроимидазол унумлари, протон помпаси ингибиторлари, амоксициллин ва рифампициннинг шиллиқ қават химоя омилларига таъсири ўрганилди. Ўрганилаётган препаратлар ва уларнинг уч компонентли схемалар таркибида қўлланилиши агрессив-химоя омилларига турлича таъсир кўрсатиши аниқланди. Омепразол, кларитромицин, метронидазол ва уларнинг комбинацияда қўлланилиши шиллиқ қават химоя омилларига салбий таъсир кўрсатиши аниқланди Бунга сабаб, бу препаратлар қўлланилиши натижасида NO-ҳосил бўлиши тизимининг издан чиқиши, липидлар пероксидли оксидланиши жараёнининг кучайиши, МОТ ферментлари фаолиятининг сусайиши, шиллиқ ишлаб чиқарувчи хужайралар фаолиятининг пасайиши ва регенерация жараёнларининг издан чиқишидир. Бу борада амоксициллин, тинидазол ва азитромицин инерт эканлиги аниқланди. Пантопразол ва рифампицин издан чиққан химоя ва агрессив омилларга нисбатан коррекцияловчи таъсир кўрсатиши аниқланди.

Амалий аҳамияти: Олинган натижалар асосида пантопразол асос қилиб олинган ва азитромицин, тинидазол, амоксициллин ва рифампицин каби антибиотиклар киритилган уч компонентли схемани қўллаш тавсия этилди.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: тадқиқод натижалари Тошкент Тиббиёт Академияси 1-Клиникаси гастроэнтерология бўлими иш фаолияти, Фармакология, Клиник фармакология, Факультет ва госпитал терапия, Шарқ табobati ва ички касалликлар кафедраларида ўқитиш жараёнига тадбиқ этилди.

Қўлланилиш соҳаси: фармакология, клиник фармакология, гастроэнтерология.

RESUME

Thesis of Pattahova M.H. on the scientific degree competition of the candidate of medical sciences, on specialty 14.00.42-Clinical Pharmacology, subject: «The relationship of aggressive-protective factors in antihelicobacterial therapy of ulcer disease and methods of treatment o optimization»

Key words: ulcer disease, stomach, omeprazol, pantoprazol, clarythromycin, aritromycin, metronidazol, tinidazol, riphampicin, amoxicillin.

Subject of research: sixty-six patients with duodenal ulcer, 208 rats with experimental ulcer of stomach were studied.

Purpose of research: To study the effect of components and some schemes of antihelicobacterial therapy of ulcer disease on the condition of aggressive-protective factors in gastroduodenal zone and determine effective schemes of triple therapy.

Methods of research: Clinic-instrumental, pharmacological, biochemical methods.

The results obtained and their novelty: The effect of some macrolids, derivatives of nitroimidazol, and inhibitors of proton pump, amoxicillin and rifampicin on the condition of defense factors in gastric mucosa during the treatment of ulcer disease was studied. It has been established that the studying preparations and their combined use in the schemes of triple therapy differently operate on the relationship of aggressive-protective factors. Omeprazol, claritromycin, metronidazol and their combined use give a negative effect on defense mechanisms in mucous tissue, manifested by the disorder in system of NO – formation, by increasing of process of lipids peroxidation, by decreasing MOS enzymes functions, with suppressing the functions of mucosa producing cells and by disturbance of regenerative process. In this aspect, amoxicillin, tinidazol and azitromycin were inert. It has been established, that pantaprazol and rifampicin have corrective effect on disturbed indices of defense and aggressive factors.

Practical value: Results obtained allow recommend the using schemes of triple therapy on the base of pantaprazol with the inclusion of two preparations of such antibiotics as azithromycin, tinidazol, amoxicillin and rifampicin.

Degree of embed and economic effectivity: The results of study are used in education process of departments of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Faculty and Hospital Therapy in Tashkent Medical Academy.

A field of application: Pharmacology, Clinical Pharmacology, Gastroenterology.

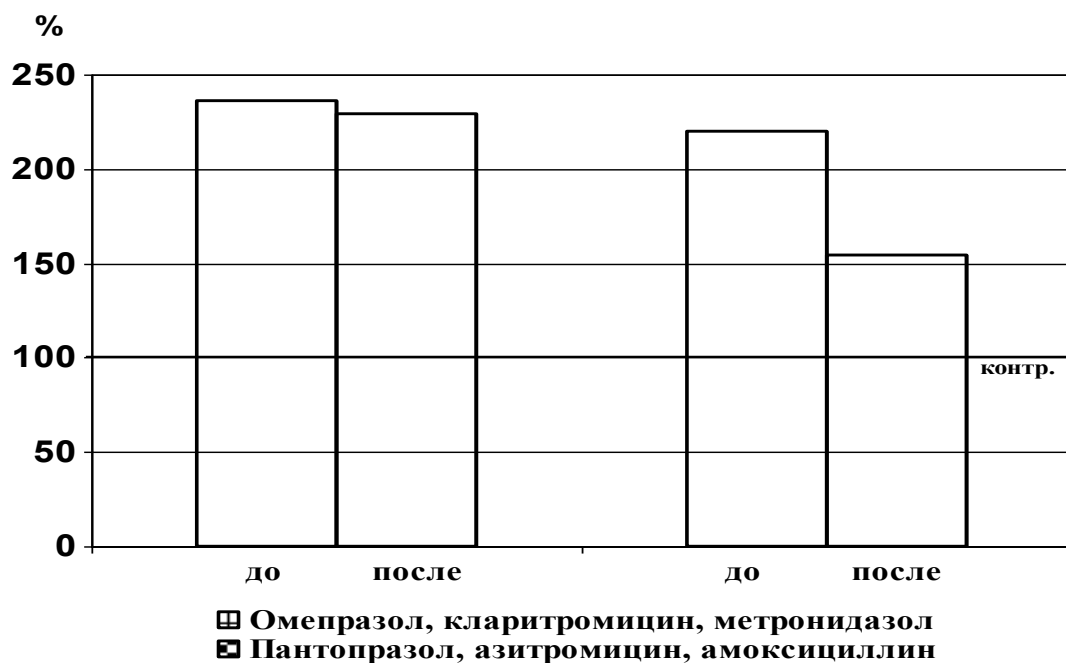


Рис. 1. Влияние некоторых схем тройной терапии на динамику изменений содержания НСГ в базальной порции желудочного сока у больных язвенной болезнью.

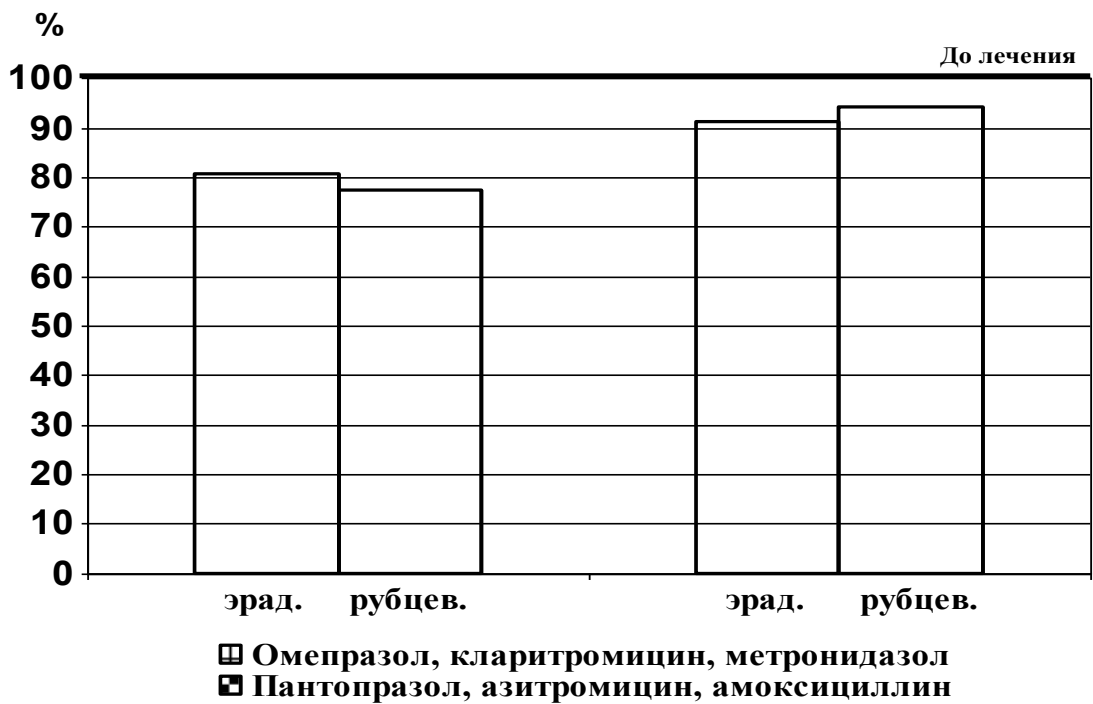
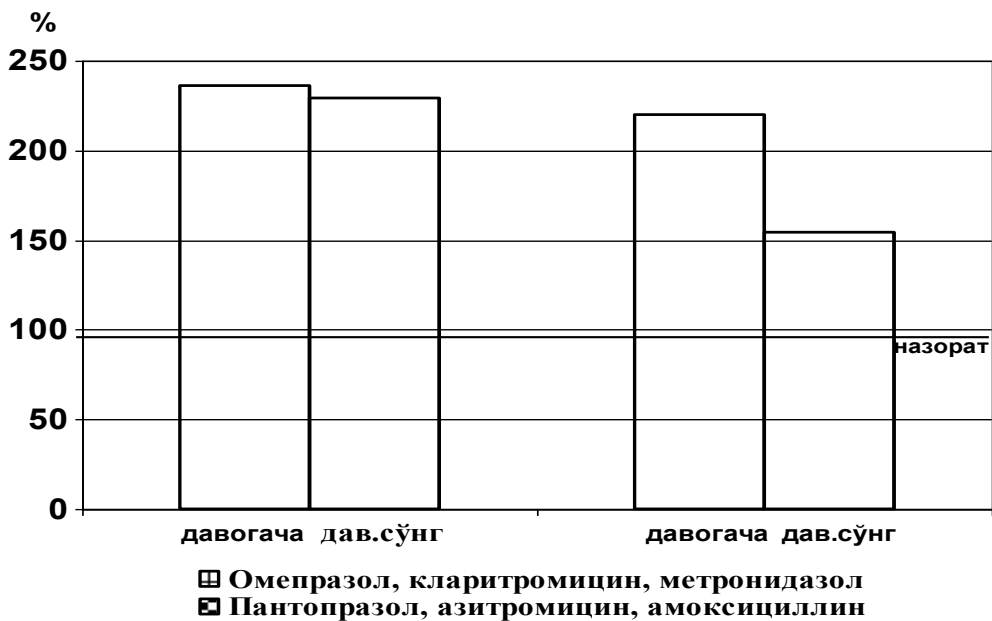
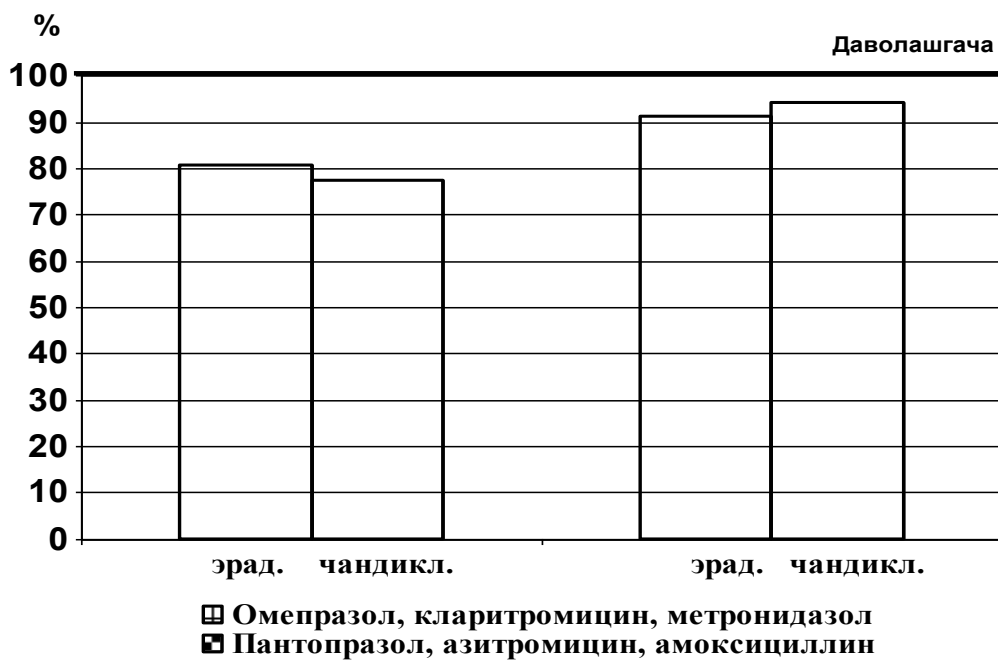


Рис. 2. Влияние некоторых схем тройной терапии на частоту эрадикации *H. pylori* и рубцевания язвы у больных язвенной болезнью.



1- расм. Ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги билан хасталанган беморларда баъзи уч компонентли терапия схемаларининг меъда шираси базал порциясидаги эримайдиган шиллиқ гел микдорига таъсири.



2-расм. Ўн икки бармоқли ичак яра касаллиги билан хасталанган беморларда баъзи уч компонентли терапия схемаларининг *H. pylori* эрадикациясига ва яра чандиқланишига таъсири.