

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ

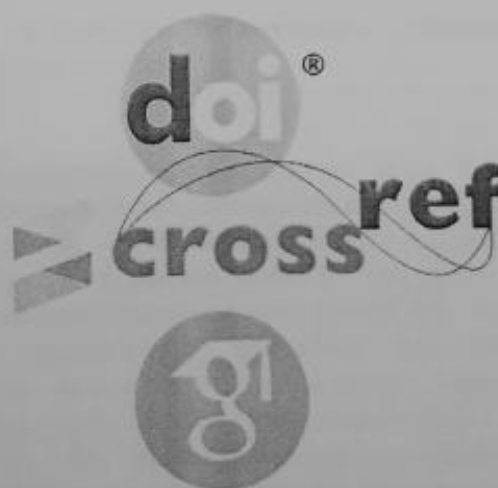
7 ЖИЛД, 6 СОН

ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ

ТОМ 7, НОМЕР 6

JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

VOLUME 7, ISSUE 6



АННОТАЦИЯ

Меъда шиллик каватида индометацин таъсирида ривожланган гастропатияда ацилгидроперекис ва молондиалдегиди микдори ҳамда каталаза ва супероксид дисмутаза ферментлари фаоллигига баъзи фармакологик воситаларнинг таъсири ўрганилган. Қўлланган дори воситаларнинг барчалари ёғларнинг перекисли оксидланиши ва антиоксидант тизим ферментлари фаоллигига бир хил йўналишда таъсир кўрсатиши аниқланган. Ўсимлик экстрактлари жамланмаси бўлган Лесбохол - Мукоген (ребамипид) ва Мизопростолга нисбатан фаолроқ эканлиги исботланган.

Калит сўзлар: гастропатия, индометацин, ёғларни перекис оксидланиши, антиоксидант тизим, гастропротектор.

АЛЛАЕВА Мунира Джуракуловна
проф., д.б.н

ХАКИМОВ Зиявиддин Зайниддинович
проф., д.м.н

ДЖАНАЕВ Гайрат Юсупович

СУЛТАНОВ Сардор Аллаёрович
Ташкентская медицинская академия

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА ПРИ ГАСТРОПАТИЯХ, РАЗВИВШИХСЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИНДОМЕТАЦИНА

АННОТАЦИЯ

При гастропатиях, развившихся под влиянием индометацина в слизистой оболочке желудка, изучали влияние некоторых фармакологических средств на количество ацилгидроперакиса и малонового диальдегида и активность ферментов каталазы и супероксиддисмутазы. Установлено, что все использованные препараты одинаково влияют на перекисное окисление жиров и активность ферментов антиоксидантной системы. Было доказано, что лесбоксол, комбинация растительных экстрактов, более активен, чем мукоген (ребамипид) и мизопростол.

Ключевые слова: гастропатия, индометацин, перекисное окисление жиров, антиоксидантная система, гастропротектор.

Кириш

Амалий тиббиётнинг долзарб муоммоларидан бири бўлиб яллиғланишга қарши воситаларни қўллаганда ривожланадиган гастропатиялар ҳисобланади [1,2,8,19]. Унинг сабаби кўп ҳолларда ностероид яллиғланишга қарши воситаларини (НЯҚВ) нафакат яллиғланишга қарши, антиагрегант сифатида балки иситма туширувчи ва оғрик қолдирувчи воситалар сифатида кенг қўламда қўлланилишидир [3,4,11,20]. Аммо ушбу ҳолларда деярли барча беморларда меъда фаолиятини бузилиши кузатилади [5,11,14]. Ҳозирда гастропатияларда қўлланилган профилактик тадбирлар ва воситалар самарадорлиги суёт эканлигини эътиборга олганда янги дори воситаларини яратиш фармакологиянинг муҳим вазифаларидан ҳисобланади [5,7,16]. Эркин радикалли оксидланиш - оксидатив стресснинг ривожланиши кўпгина патологиялар, шу жумладан гастропатиялар патогенезида асосий бўгинларидан бири эканлиги аниқланган [6,7,8,9,10]. Ҳосил бўлган эркин радикаллар хужайраларнинг субхужайра тузилмаларига, биологик мембраналарига зарар етказди. Бунинг натижасида органлар ва тизимларнинг дисфункцияси кузатилади [9,17,18]. Шундан келиб чиққан ҳолда гастропатиянинг олдини олиш учун антиоксидант бўлган моддалардан фойдаланиш зарурияти тўғрисида реферсин ва индометацин таъсири ўрганилган.

ўсимлик – дағал баргли далачой (*Hypocistis scabrum*), гулбаргли кийикўт (*Ziziphora pedicellata*), олқор ўти (*Medi asia macrophylla*), оддий қизилмия (*Glycyrrhiza glabra*) қурук экстракти жамламасидан ташкил топган мажмуавий препарат [1,3]. Лесбохол патоген омиллар таъсирида гастропатия ривожланишини камайтирса ҳам, унинг цитопротектив хусусиятлари тўлиқ ўрганилмаган.

Ишнинг мақсади. Индометин таъсирида ривожланган гастропатияларда меъда шиллик қаватида кечаётган ёғларни перексиди оксидланиш жараёни ва антиоксидант тизим ферментларининг фаоллигига Лесбохол, Мизопростол ва Мукоген таъсирини киёсий ўрганиш.

Тадқиқот материаллари ва усуллари.

Экспериментал тадқиқотлар бошланғич оғирлиги 165-185 г бўлган эркак каламушлар устида ўтказилди. Ҳар бирида олтига жониворлардан иборат бешта гуруҳ ташкил этилди. Гастропатия моделини чакиришдан бир кун ва 2 соат олдин биринчи, иккинчи ва учинчи гуруҳ жониворларига интрагастрал йўл билан қуйидаги дозаларда препаратлар киритилди: Мизопростол - 0,2 мг/кг, Лесбохол - 50 мг/кг, Мукоген (ребамипид) - 100 мг/ кг. Тўртинчи гуруҳ каламушларига мос миқдорда сув киритилди (назорат), бешинчи гуруҳ эса соғлом хайвонлардан иборат бўлиб, қолганлари учун назорат вазифасини ўтаган (соғлом). Биринчи, иккинчи, учинчи ва тўртинчи гуруҳ жониворларида гастропатия моделини яратиш учун ностероид яллиғланишга қарши восита (НЯКВ)- индометацинни 60 мг / кг физиологик эритмада бир марта интрагастрал йўл билан юбориш орқали чакирилди [10,13]. "Индометацин" таъсирида гастропатия моделини яратишдан 24 соат олдин каламушлар овқатдан маҳрум бўлган.

Дорилар киритилгандан 24 соат ўтгач, липид пероксидланиш маҳсулотлари (ЛПО) ва антиоксидант тизим (АОТ) ферментларининг фаоллиги аниқланди.

Биокимёвий тадқиқотлар учун хайвонлар $0 \pm 4^\circ \text{C}$ ҳароратда совуқ хонада енгил эфир наркози остида сўйилгач, меъда шиллик қавати ажратилиб, вазни аниқлангач совуқ физиологик эритма билан ювилди, майдалангач, 0,25 М сахароза, 0,05 М Трис HCL буфер 0,15 М калий хлорид протеаза ингибитори 15 ТБ/мл контрикал ва 3 ТБ/мл гепарин тутган эритмасини 3-4 баробар ҳажмида тефлон сестикли шиша идишда гомогенат тайёрланди. Хужайраларнинг ядролари, митохондриялари ва хужайрани кераксиз заррачаларини чўктириш учун гомогенатлар 9000 г тезлигида 30 дақиқа давомида центрифуга қилинди. Маълумки, хужайра мембранаси ва хужайра ости тузилмаларида ЛПО жараёнларининг кучайиши мембрана фосфолипидларининг деградациясига олиб келади ва бу, ўз навбатида, хужайра ичидаги гомеостазининг бузилишига ва хужайра ичидаги мураккаб метаболик ва синтетик жараёнларнинг сусайишини таъминлайди. ЛПО фаоллигини олдини олишни таъминлайдиган хужайрадаги асосий кучли химоя механизм бу антиоксидант тизимдир. Хужайранинг ҳаётгий фаоллиги тўғридан-тўғри липид пероксидациясини кучайтирувчи омилларнинг фаоллик даражасига ва АОТ ферментларининг фаоллигига боғлиқ [5,19]. Юкоридагиларни ҳисобга олиб, липид пероксидланиш ҳолатини баҳолаш учун биз липид пероксидланиш маҳсулотларини [ацил гидроперексид (АцГП), малон диалдегиди (МДА)] миқдори ва АОТ [каталаза (КТ), супероксид дисмутаза (СОД)] меъда шиллик қаватининг гомогенатининг қўқинди усти фракциясидаги ферментлар фаоллиги аниқланди. АцГП ни В.Б.Гаврилов ва бошқалар [9] усули билан аниқланди. Усул кислотали мухитда гептан-изопропанол аралашмаси билан липидлар гидропероксидни ажратиб, сўнгра 233 нм тўлқин узунлигида спектрофотометр билан оптик зичликни ўлчашига асосланган. АцГП миқдори оксидининг мг га нисбатан нисбий бирликларда ифодаланди. МДА Л.И.Андреева [7] усули билан аниқланган. Тиобарбитур кислота билан реакцияга киришадиган маҳсулотлар МДА нинг $1,56 \times 10^5$ мол см га тенг моляр экстинкция коэффициентини ёрдамида ҳисоблаб чиқилган ва оксидининг ҳар бир мг учун ҳисобланган. ҚД фаоллиги М.А.Королюк [12] усулида аниқланган. Усул H_2O_2 нинг молибден тузлари билан барқарор ранг ҳосил қилиш қобилятига асосланган. Бўйиш интенсивлиги 410 нм тўлқин узунлигида спектрофотометрда ўлчанди. Олинган маълумотлар ммол H_2O_2 / мин.мг оксидда ифодаланган. СОД фаоллиги ишқорий

мухитда нитротетразол кўкининг қайтариллиш фоизи билан аниқланди ва бир мг оксил учун шартли бирликларда ифодаланди [15,16]. Тадқиқотлар натижалари Биостат 2009 дастурий таъминот тўпламидан фойдаланган ҳолда статистик ишлов беришдан ўтказилди. $M \pm m$ хусусиятларининг аҳамиятини ва Спюдент тмезонига кўра кўриб чиқилаётган намуналардаги фарқларни статистик усулига мувофиқ баҳолади. Таққосланган гуруҳлардаги фарқлар 95% ($P < 0,05$) ишонарлилик даражаси деб ҳисобланди.

Натижалар ва унинг муҳокамаси.

Биокимевий тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, назорат хайвонларининг ошқозон шиллик қаватида соғлом хайвонларга нисбатан АцГП миқдори 89,0% га, МДА - 71,7% га ошган, шу билан бир қаторда КТ фаоллиги 36,8% ва СОД - 62,7% га пасайиши кузатилган. Бинобарин, индометациннинг меъда шиллик қаватига (МШҚ) зарар етказиши оксидатив стресснинг ривожланишига асосланади, бу липид пероксидланиш маҳсулотлари даражасининг ошиши ва АОТ ҳимоя ферментлари фаоллигининг пасайишида намоён бўлган.

Ўтказилган тажрибамизда ичида гастропротектор воситаларни профилактика мақсадида қабул қилган хайвонлар гуруҳидаги ўзгаришлар бошқача эканлиги кузатилди. Мизопростол таъсирида меъда шиллик қаватида АцГП ва МДА концентрацияси назорат билан солиштирилганда 12,6% ва 2,0% га камайган бўлсада статистик жиҳатдан ишончли бўлмади. 1-жадвалдаги маълумотлардан кўришиб турибдики, мукоген билан даволанган хайвонларда бу маълумотлар мос равишда 16,4 ва 12,5% ни, лесбохол билан даволанган хайвонларда эса мос равишда 28,2 ва 27,3% ни ташкил этган.

1-жадвал

Индометацин таъсирида кўзгатишган гастропатияда меъда шиллик қаватида мизопростол, мукоген ва лесбохолнинг эркин радикал липид оксидланишининг интенциалигига ва антиоксидант тизим ферментларининг фаоллигига таъсири ($M \pm m$, $n=6$).

Кўрсаткичлар	АцГП (кўрсатилган, бир мг оксил учун бирлик)	МДА (мг оксил учун нмол)	КТ (ммол H_2O_2 мин. мг оксил учун)	СОД (мг оксил учун ТБ)
Соғлом	0,197±0,010	0,177±0,012	0,049±0,002	0,161±0,012
Назорат	0,372±0,019*	0,304±0,026*	0,031±0,002*	0,060±0,003*
Мизопростол + ндометацин	0,325±0,024*	0,298±0,015*	0,033±0,003*	0,097±0,007*
Мукоген + ндометацин	0,311±0,023*	0,266±0,017*	0,039±0,003	0,101±0,008* [#]
Лесбохол + ндометацин	0,267±0,018* [#]	0,221±0,020 [#]	0,045±0,003 [#]	0,144±0,010 [#]

Еслатма: * - соғлом хайвонларга нисбатан статистик аҳамиятли фарқ, # - назорат хайвонларига нисбатан статистик жиҳатдан фарқ ($P < 0,05$).

Айтиш мумкинки, ўрганилган гастропротекторлар эркин радикал оксидланиш (ЭРО) интенсивлигини камайтиради, бу антирадикал тизим фаоллигининг ошиши натижаси бўлиши мумкин. Ҳақиқатан ҳам, мизопростол билан даволанган хайвонларда КТ ва СОД фаоллиги мос равишда 6,4 ва 61,7% га, мукоген эса 25,8 ва 68,3% га ошди. Биз лесбохол билан даволанган хайвонларда ўрганилган параметрларда юқорирок ўзгаришларни аниқладик, бунда назорат гуруҳи билан солиштирганда КТ фаоллиги 45,1% га юқори, СОД эса 140,0% ни ташкил этди. Кўришиб турибдики, фармакологик фаоллиги бўйича лесбохол нафақат мизопростолдан, балки мукогендан ҳам устундир. Умуман олганда, биокимевий тадқиқотларнинг тақдим этилган натижалари шуни кўрсатадики, АОТни сусайиши натижасида ЭРО нинг кўпайиши индометацин томонидан кўзгатишган гастропатияда меъда шиллик қаватининг деструктив-эрозив шикастланишининг ривожланишининг асосий патогенетик омилдир. Гастропатияни даволашда ўрганилган дорилар ЭРО ривожланишига тўсқинлик қилади ва меъда шиллик

каватининг химоя тизими таркибий қисмларига фойдали таъсир кўрсатади. Шу нуқтаи назардан, лесбохол бошқа дориларнинг самарадорлигидан нисбатан устундир. Бу ҳолат ошқозон патологиясида уни самарадор восита сифатида қўллаш учун асос бўла олади.

Хулоса.

1. Индометацин таъсирида ривожланган гастропатияларнинг муҳим сабабларидан бири бўлиб, антиоксидант тизим ферментлари фаоллигини кескин сусайиши туфайли ёғларни перекисли оксидланиши жараёнини кучайишидир.
2. Простагландин E1 нинг синтетик аналоги – Мизопропростол индометацин таъсирида ривожланган гастропатияда кучсиз антиоксидант таъсирни намоён қилади.
3. Простагландин E2 ни ҳосил бўлишини рағбатлантирувчи препарат Мукогеннинг шитопротекторлик таъсири асосида меъда шиллик қаватида ситатистик ишонарли даражада ёғларни перекисли оксидланишини сусайиши ва антиоксидант тизим фаоллигини орғиши этади.
4. Ўзининг фармакологик фаоллиги бўйича ўсимликлар экстрактининг жамламаси бўлган “Лесбохол” меъданинг индометацин билан жароҳатланишида Мукоген ва айниқса Мизопропростолдан устун дир.

IQTIBOSLAR | ЧОСКИ | REFERENCES:

1. Allaeva, M. Z., Dzhanayev, G. Y., Khudoiberdiev, K. I., Mamadzhanova, M. A., & Mustanov, T. B. (2020). Influence of lesbochol dry extract on the current of experimental nervo-reflective gastric ultra. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*, 7(3), 2749-2753.
2. Djanayev G. Yu., Allaeva M. J., Xolmatov J. A. Immobilizassion stress yo'li bilan chaqirilgan me'da yarasida o'simliklar quruq ekstrakti yig'masining samaradorligini o'rganish : dis. – “O'zbekistonda Milliy Tadqiqotlar: Davriy Anjumanlar.”, 2022.
3. Djanayev G. et al. Immobilizasiya stressi fonda oq kalamushlarda me'da shilliq qavatining shikastlanishiga "lesboxol" o'simlik vositasining ta'siri : dis. – Tibbiyotning dolzarb muammolariga innovatsion yondashuv C. 20- 22, 2022.
4. Kamada T. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020 //Journal of gastroenterology. – 2021. – T. 56. – №. 4. – S. 303-322.
5. Khakimov Z. Z. Yeffect of Derivatives of Glycyrrhetic Acid on the Intensity of Free Radical Processes During Immobilization Stress //Pioneer: Journal of Advanced Research and Scientific Progress. – 2022. – T. 1. – №. 1. – S. 7-12.
6. Omastu T. et al. Reactive oxygen species-quenching and anti-apoptotic effect of polaprezinc on indomethacin-induced small intestinal epithelial cell injury //Journal of gastroenterology. – 2010. – T. 45. – №. 7. – S. 692-702.]
7. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой.//Лабораторное дело.- 1988.- №11.- С.41-43.
8. Балукова Е. В. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения //РМЖ. – 2017. – Т. 25. – №. 10. – С. 697-702.
9. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови.//Лабораторное дело.- 1983. - №3. - С.33-35.
10. Дроздов В. Н. Гастропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами: патогенез, профилактика и лечение //Гастроэнтерология. Приложение к журналу Консилиум Медисум. – 2005. – №. 1. – С. 3-6.
11. Ивашкин В. Т. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – №. 6. – С. 40-54.
12. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения каталазы.//Лабораторное дело.- 1988.- №1.- С.12-15.