

Н.М. ХОМЕРИКИ ¹, к.м.н., И.А. МОРОЗОВ ², д.м.н., профессор

¹ Больница Пущинского научного центра РАН

² Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова, Москва

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОПРОТЕКЦИИ В ЖЕЛУДКЕ

И НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ ВИСМУТА

В статье изложено историческое развитие представлений о защитном слизистом барьере в желудке, дано современное представление о цитопротекции в желудке и описаны возможности фармакологических цитопротективных препаратов. Приведены цитопротективные свойства препаратов на основе солей висмута.

Ключевые слова: желудок, слизь, цитопротекция, трикалия дицитрат висмута.

N.M. KHOMERIKI ¹, PhD in medicine, I.A. MOROZOV ², MD, Prof.

¹ Clinic of Puschinsky Scientific Center of RAS, Puschino

² Chumakov Polyomyelitis and Viral Infections Institute

PECULIARITIES OF CYTOPROTECTION IN THE STOMACH AND SOME ASPECTS OF PHARMACOLOGICAL ACTION OF BISMUTH DRUGS

The article provides historic development of ideas about the protective mucous barrier in the stomach, a modern vision of the cytoprotection in the stomach is provided, and possibilities of pharmacologic cytoprotective drugs are described. Cytoprotective properties of the bismuth salt based drugs are stated.

Keywords: stomach, slime, cytoprotection, tripotassium dicitrate bismuth.

Участие слизистой оболочки желудка в пищеварительном процессе связано с ее способностью к синтезу и секреции протеолитических ферментов, оптимально работающих в кислой среде. Необходимые для этого значения pH в просвете желудка достигаются за счет активного функционирования париетальных клеток в главных железах желудка, продуцирующих соляную кислоту [1].

Впервые наличие в желудке кислоты предположил Парацельс в начале XVI века, считая при этом, что кислота появляется при питье кислой воды. В 1824 г. английский врач и биохимик Уильям Праут определил, что кислотой, входящей в состав желудочного сока, является соляная кислота. Он же ввел понятия «свободная», «связанная соляная кислота» и «общая кислотность желудочного сока». В 1852 г. российский физиолог Фридрих Биддер и химик Карл Шмидт опубликовали книгу «Пищеварительные соки и обмен веществ», которая положила начало титрационному методу определения кислотности желудочного сока и окончательно развеяла сомнения в отношении того, что желудком в норме секретруется именно соляная кислота [2].

Кислая среда и протеолитические ферменты желудочного сока являются крайне агрессивными факторами, способными вызвать повреждение тканевых структур слизистой оболочки желудка. К этому добавляются такие факторы, как рефлюкс дуоденального содержимого, содержащего желчные кислоты и панкреатический сок. Алкоголь, курение, лекарства, в первую очередь аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты, также агрессивно действуют на слизистую оболочку и способны вызвать ее повреждение. Поэтому нормаль-

ное функционирование слизистой оболочки было бы невозможно без существования защитных механизмов, предохраняющих ее от повреждения. Комплекс этих механизмов получил название «**цитопротекция**».

Первые представления о структурных и функциональных механизмах цитопротекции появились еще во времена И.П. Павлова, когда предполагалось наличие механизмов секреции щелочи в желудке, помимо кислоты и пепсина.

Предположение о защитной функции слизи высказал Б.П. Бабкин (1927), который писал: «Физиологическая роль слизи сводится, по-видимому, к следующему: 1) защите слизистой оболочки желудка от механических и химических раздражителей и 2) нейтрализации кислоты желудочного сока».

В то время еще не было известно о присутствии в слое слизи бикарбонатов. Внимание привлекал лишь слизистый барьер [3].

Дальнейшее развитие научных представлений о системе защитного слизистого барьера желудка претерпело эволюционное развитие. Была доказана секреция бикарбонатов интактной слизистой оболочкой желудка, а затем и двенадцатиперстной кишки. Бикарбонаты секретируются поверхностными и промежуточными эпителиальными клетками, выделяются в полость, попадают в надэпителиальный слизистый слой, создают градиент pH: на поверхности, обращенной в просвет желудка, среда кислая, а у эпителиоцитов – нейтральная или слабощелочная.

Благодаря этому градиенту pH замедляется скорость обратной диффузии H⁺ к поверхности клеток эпителия и успевает происходить их нейтрализация ионами HCO₃⁻ с образованием воды и углекислого газа. Секреция

бикарбонатов, являясь метаболически зависимым процессом, стимулируется холинергическими агонистами, простагландинами, понижением pH в полости и ингибируется агентами, способствующими язвообразованию. Контролируется со стороны центральной нервной системы специфическими пептидами головного мозга.

Однако J.R. Crampston (1988) [4] высказал мнение, что секреция бикарбонатов в желудке составляет 5–10% от уровня секреции кислоты и сама по себе не обеспечивает нейтрализацию кислоты. Лишь сочетание секреции гликопротеинового геля и бикарбонатов образует эффективную защитную нейтрализующую среду; этого мнения придерживаются и другие авторы, являющиеся признанными авторитетами в области изучения слизи [5].

Именно благодаря их работам сформировано современное, классическое представление о слизистом барьере, состоящем из водонерастворимого геля, который прилипает к слизистой оболочке и полостной слизи (табл. 1) [6, 7].

Механизмы, обеспечивающие защиту слизистой оболочки желудка, имеют многочисленные внутренние связи, которые координируются посредством множества мессенджеров. Слизь и бикарбонаты составляют первый, так называемый **предэпителиальный, уровень защиты слизистой оболочки**. Собственно, этот фактор и выполняет функцию защиты, а все остальные обеспечивают его существование. Поэтому нам представляется важным более подробно остановиться на его структурно-функциональных особенностях и взаимодействии с остальными цитопротекторными компонентами.

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ СЛИЗИ

Слизистая оболочка желудка покрыта непрерывным слоем слизи. Она в значительной мере определяет строение и свойства данного надэпителиального слоя, поэтому ее называют еще надэпителиальным слизистым слоем (НэСС) [8]. Этот слизистый слой состоит из двух компонентов: а) *слой прикрепленной, а точнее прилипшей, слизи (adherent mucus gel) – гель, основными компонентами которого являются:*

- вода – около 95% массы;
- муцины – 3%;
- свободные белки, нуклеиновые кислоты и липиды (фосфолипиды) – 0,5–2%;
- соли и другие компоненты – 1%;

б) *полостная слизь, которая может быть отмыта от поверхности слизистой и содержит слизистый гель на разных стадиях деградации.*

Слизь – это вязкий, упругий секрет, который не растворяется ни в воде, ни в физиологическом растворе. Толщина слизи варьирует в зависимости от органа, состояния организма. Так, в желудке человека толщина слизи составляет 180 мкм.

Главный структурный и функциональный компонент слизи – муцины (от лат. *mucus* – слизь), или мукопротеины, – особый класс высокомолекулярных гликопротеинов, содержащих кислые полисахариды.

За синтез муцинов у человека отвечает около 19 генов. В нормальной СОЖ экспрессируются следующие муцины: MUC1, MUC5AC и MUC6. Генам муцинов присущ высокий полиморфизм. Долгое время роли слизи в организме не придавалось значения. В настоящее время ведутся интенсивные работы по изучению экспрессии муциновых генов. Установлено, что течение многих болезней проявляется изменениями свойств слизи. Так, при развитии рака желудка (РЖ) состав муцинов меняется качественно и количественно. Показана взаимосвязь экспрессии кишечного муцина MUC2 с муцинозным типом рака и плохой выживаемостью. Экспрессия MUC13 характерна для рака кишечного типа и не выявляется в нормальной слизистой.

При характеристике слоя слизи подчеркиваются его водоотталкивающие свойства, что также способствует защитной функции. B.A. Hills, L.M. Lichtenberger (1985) [9] показали, что гидрофобность, т. е. водонепроницаемость слизистого слоя, обеспечивают присутствующие в нем фосфолипиды, которые адсорбируются на поверхности в виде монослоя сурфактанта (фосфолипида дипальмитоиллецитина). При удалении фосфолипида гидрофобность поверхности НэСС снижалась и слизистая оболочка становилась уязвимой для различных повреждающих агентов.

НэСС выполняет многие важные функции: защитную (механическую и химическую), барьерную, пищеварительную, транспортную. Защитная функция НэСС проявляется в механической защите эпителия от повреждающего действия пищи и определяется эластичными и смазывающими свойствами слизи.

При рассмотрении барьерной функции НэСС подразумевается его способность действовать в качестве молеку-

Таблица 1. Уровни защиты слизистой оболочки желудка

I. Предэпителиальный уровень:

Слизистый гель и слой бикарбонатов –

ГЛАВНЫЙ ФАКТОР

II. Эпителиальный уровень:

Поверхностные эпителиальные клетки, соединенные плотными контактами, непрерывно обновляющиеся благодаря процессам пролиферации и апоптоза

III. Постэпителиальный уровень:

Базальная мембрана, тканевые значения pH, кровеносные сосуды и адекватное кровоснабжение

ОБЕСПЕЧИВАЮТ СУЩЕСТВОВАНИЕ И ДЕЙСТВИЕ ПРЕДЭПИТЕЛИАЛЬНОГО УРОВНЯ

лярного сита. Она является селективным барьером, через который не проходят внутрь молекулы размером более 1 кДа, но из организма в люмен через слизь поступают IgA, альбумин и другие белки значительно большего размера. Возможным механизмом такой селекции может быть наличие проникающих через слизь молекул групп, которые предпочтительно взаимодействуют с муцинами, что эквивалентно их растворению в слизи. Наличие у IgA углеводных цепочек, сходных с цепочками муцинов, свидетельствует в пользу такого механизма. Возможно, что такой механизм используют некоторые патогены. Напротив, IgA может блокировать проникновение патогенов и их ферментов, взаимодействуя с ними. Для обеспечения селективных функций слоя слизи нужна уже более сложная структура, чем для чисто механической защиты, и сложное строение муцинов.

Не следует забывать, что, несмотря на отсутствие в желудке ферментов конечных стадий гидролиза белков (дипептидаз), около 20% аминокислот образуются в результате гидролитических процессов уже в желудке. Поэтому слой слизи должен быть включен в число основных этапов пищеварительного конвейера как важная реакционная зона, вносящая значительный вклад в сумму гидролитических процессов.

В последние десятилетия появилось огромное количество исследований, посвященных изучению факторов, которые координируют мукозные реакции на повреждение и поддерживают эпителиальный барьер: простагландины, оксид азота (NO), эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста (TGF- α), треоиловые пептиды, белки теплового шока.

В 1979 г. А. Роберт с сотрудниками в эксперименте обнаружил защитное действие простагландинов (ПГ) на СОЖ при воздействии различных токсических веществ [10]. Гастропротективный эффект ПГ, основанный на способности подавлять желудочную секрецию, был известен давно. Эффект ПГ, связанный с их способностью защищать слизистую оболочку от воспаления и некрозов, от действия вредных агентов, был назван цитопротекцией. Примечательно, что защитные свойства ПГ проявлялись без подавления секреции соляной кислоты (табл. 2). В настоящее время установлено, что основное значение в защите слизистой оболочки имеют ПГЕ₂.

Авторами была предложена новая концепция фармакологической цитопротекции. Началась эра поиска и синтеза новых препаратов, обладающих цитопротективными свойствами.

ПРЕПАРАТЫ ВИСМУТА В ЦИТОПРОТЕКЦИИ

Соединения висмута используются в медицине более 200 лет для лечения различных заболеваний, включая сифилис, гипертонию, инфекции, кожные заболевания и желудочно-кишечные расстройства. Выявление бактерии *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), которая отвечает за возникновение гастрита, с последующими осложнениями, такими как язва желудка и двенадцатиперстной кишки, послужило поводом для исследований антимикробных возможностей препаратов висмута. Антимикробные свойства препаратов

висмута хорошо изучены, используются для уничтожения *H. pylori* давно, а в эру роста резистентности к антибиотикам препараты на основе трикалия дицитрата висмута заняли приоритетное место в схемах эрадикационной терапии.

В течение последних нескольких лет достигнуты колоссальные успехи в понимании структур, а также механизма действия препаратов висмута. Недавние достижения в области биофизики и молекулярной биологии предоставили бесценные инструменты, необходимые для изучения биоорганической химии висмута. Например, масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой с временным разрешением позволяет отслеживать присутствие препарата висмута в одиночных клетках *H. pylori* (приблизительно $1,0 \times 10^6$ атомов Bi / клетка). Поглощение висмута бактериями *H. pylori* замедляется ионами трехвалентного железа (Fe³⁺), указывая на то, что висмутовые лекарственные средства могут использовать определенные пути переноса железа в патогене. Ряд белковых мишеней для висмута, имеющихся у *H. pylori*, идентифицированы металломио- и металлопротеомным подходом. Были синтезированы различные висмутосодержащие комплексы, которые демонстрируют активности in vitro, включая противогрибковые, противовирусные или даже противоопухолевые эффекты. Эти исследования послужили импульсом для разработки новых препаратов висмута, включая разработку висмут-содержащих наноструктур (Bi NPs). Недавно опубликованы всеобъемлющие обзоры по химии и биологической химии висмута, а также по его медицинскому применению. Остановимся коротко на хорошо изученных, описанных свойствах соединений висмута, которые используются с целью цитопротективного воздействия на слизистую оболочку желудка при возникновении дефектов в ее собственной, природной защите.

Препараты висмута повышают продукцию простагландинов, что было выявлено как в экспериментальных, так и клинических исследованиях.

Таблица 2. Влияние простагландинов на защитный барьер желудка

Антисекреторное действие, которое заключается в ингибировании кислой желудочной секреции.

Цитопротективное действие:

- ✓ регуляция секреции слизи, бикарбонатов и фосфолипидов;
- ✓ усиление кровотока в СОЖ;
- ✓ улучшение заживления дефектов СОЖ вследствие воздействия на пролиферацию клеток.

Установлено, что после 3 недель лечения препаратами висмута концентрация простагландина E_2 в слизистой оболочке желудка увеличивалась на 54%, а в слизистой двенадцатиперстной кишки на 47% как у больных с эрозивно-язвенными поражениями желудка, так и у добровольцев.

Примечательно, что препараты висмута стимулируют синтез, а не секрецию простагландинов, и процесс этот является дозозависимым.

Одновременно с секрецией простагландинов **возрастает продукция бикарбонатов**, которые занимают ключевую позицию в защитном слизистом барьере желудка. Повышение секреции бикарбонатов является простагландинзависимым. Однако повышение синтеза простагландинов и секреции бикарбонатов на фоне препаратов висмута протекает одновременно, что не исключает наличие механизма прямого стимулирующего эффекта висмута на секрецию бикарбонатов.

Важным свойством висмут-содержащих препаратов является **подавление активности пепсина**, как базальной, так и стимулированной пентагастрином.

Эффекты коллоидного субцитрата висмута (CBS) на свинной пепсин были изучены в лабораторных условиях. Оказалось, что ингибирование активности пепсина соединениями висмута является pH-зависимым процессом.

CBS не оказывал влияние на активность пепсина при pH 4,0, но тормозил активность пепсина при pH 1,0 (IC_{50} : $2,3 \pm 0,09$ ммоль/л) и pH 2,0 (IC_{50} : $8,9 \pm 0,7$ ммоль/л). Из этих данных можно заключить, что отрицательно заряженные соли висмута, полученные из CBS, связываются при pH 2,0 и 1,0 с помощью ионного взаимодействия с положительно заряженными группами пепсина, тем самым инактивируя фермент [11].

Способность препаратов висмута связывать желчные кислоты также является pH-зависимой. При pH 2,0 CBS связывается с конъюгированными желчными кислотами, в то время как при pH 4,0 связывание происходит лишь в незначительной степени.

И наконец, одним из основных протективных свойств соединений висмута является его **способность взаимодействовать со слизистой оболочкой** желудка и образовывать на ее поверхности висмут-гликопротеиновые комплексы.

Предполагалось, что защитное действие висмута трикалия дицитрата (ВТД) связано с его способностью координироваться с определенными аминокислотными последовательностями. Недавно было показано, что наиболее эффективное связывание висмута с белками и полипептидами наблюдается в областях, богатых цистеином и гистидином [12].

Таким образом, можно сделать следующее заключение: если препарат висмута попадает на поверхность, содержащую белок, имеющий определенные аминокислотные последовательности, коллоидные частицы должны удерживаться на его поверхности. Попадая в желудок и распределяясь по слизистой оболочке, висмут образует комплексы больших размеров в местах повреждения, благодаря наличию именно здесь большого количества белков. Причем преципитация происходит в кислой среде.

При pH < 5 образуются полимерные преципитаты оксихлорида и цитрата висмута, оптимум образования которых наблюдается при pH 3,5.

Образуется некое подобие пленки, идентичной слою пристеночной слизи, весьма устойчивой к воздействию HCL. Тем самым укрепляется защитный слизистый барьер и улучшаются условия для регенераторных процессов в зоне повреждения. Образование «защитной пленки» происходит одновременно с повышенной продукцией простагландинов и HCO_3^- , обеспечивающих усиленное кровоснабжение в зоне повреждения, активацией факторов, регулирующих клеточное обновление (EGF, TGF). Все эти события в слизистой оболочке желудка индуцированы ВТД.

Безопасность ВТД. Несмотря на статус тяжелого металла, висмут и его соединения считаются нетоксичными, что объясняется их нерастворимостью в нейтральных водных растворах и биологических жидкостях и крайне низкой биодоступностью. Биодоступность у ВТД составляет 0,2–0,5% от введенной дозы [14]. H₂-гистаминоблокаторы и ингибиторы протонной помпы могут увеличивать этот показатель [15], что следует учитывать при одновременном назначении этих препаратов с препаратами висмута.

Таким образом, ВТД обладает всем спектром известных цитопротективных эффектов, а сочетание антибактериальных и цитопротективных свойств определяет его уникальную значимость в арсенале врача.

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Учитывая фармакокинетические особенности ВТД после перорального приема препарата и зависимость желаемого эффекта от распределения препарата в желудке, мы провели визуализацию распределения препарата в желудке во время эндоскопического исследования желудка.

Для сравнения были выбраны два препарата на основе ВТД: препарат Де-Нол («Астеллас», Нидерланды) и препарат Новобисмол («Оболenskое», Россия), учитывая их частое использование в лечебной практике.

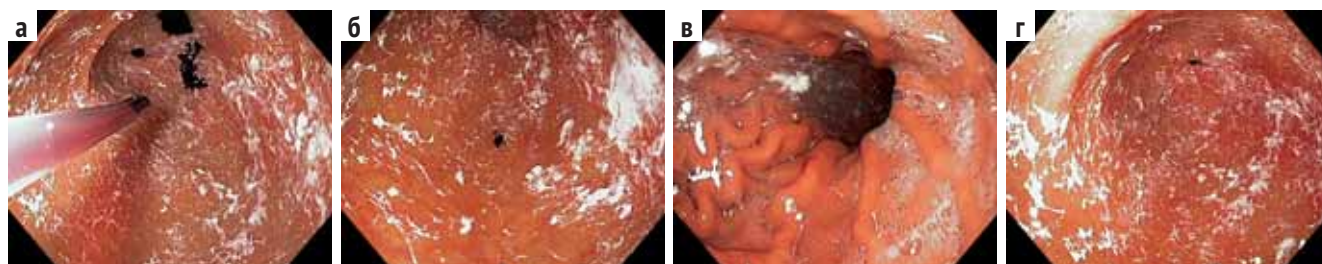
Осмотр желудка проводили с помощью видеосистемы EVIS EXERA II серии 180 до и через 20 мин после приема 240 мг ВТД.

Определение pH желудка проводили с помощью индикатора Конго красного, который в нейтральной или слабокислой среде (pH 5,2) имеет красный цвет, а в кислой среде (pH 3,0) – синий.

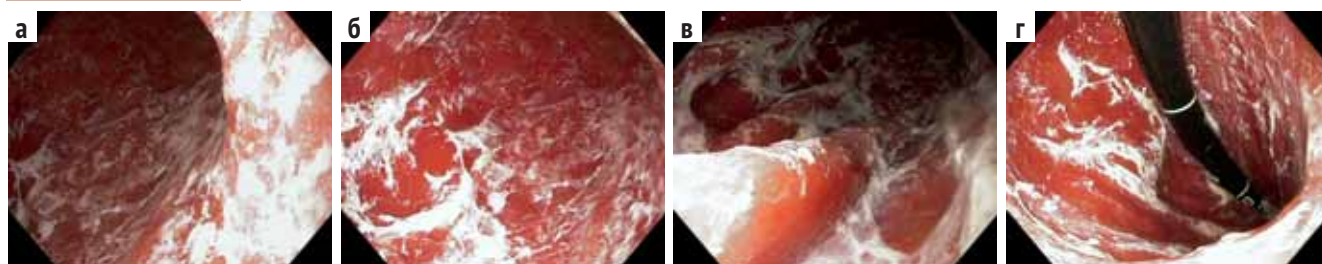
На сериях *эндофото 1* и *2* представлено распределение препаратов Де-Нол (1) и Новобисмол (2) у пациентов с гастритом при наличии в желудке кислой среды (проба с Конго красным – синий цвет).

Обращает внимание, что через 20 мин после принятия 240 мг препарата Де-Нол (*серия эндофото 1*) большая часть препарата растворилась и осела на стенках желудка в виде мелких нежных комплексов, с трудом смываемых со стенки водой. Это свидетельствует о наличии прочных контактов с желудочной стенкой. Лишь незначительное количество в аморфном виде присутствовало в просвете желудка, смешавшись с желудочным секретом. Проба с Конго – синий цвет, среда кислая.

Серия эндоскопии 1. Распределение препарата Де-Нол на стенках желудка через 20 мин после приема: а) и г) проба с индикатором конго красным



Серия эндоскопии 2. Распределение препарата Новобисмол на стенках желудка через 20 мин после приема



На серии *эндоскопии* 2 после принятого препарата Новобисмол картина несколько отличалась от предыдущей. Большая часть препарата была представлена крупными агрегатами в просвете желудка (очевидно, нераспавшийся субстрат) и неравномерным распределением на стенках желудка крупных, грубых наложений.

Обнаружение этих различий послужило поводом провести анализ растворения и седиментацию таблеток использованных препаратов в лабораторных условиях.

Распадаемость таблеток

Анализ проводили в ограниченном объеме (10 мл) раствора соляной кислоты (100 мМ и 100 мкМ) или дистиллированной воды (очищенной на установке MilliQ)

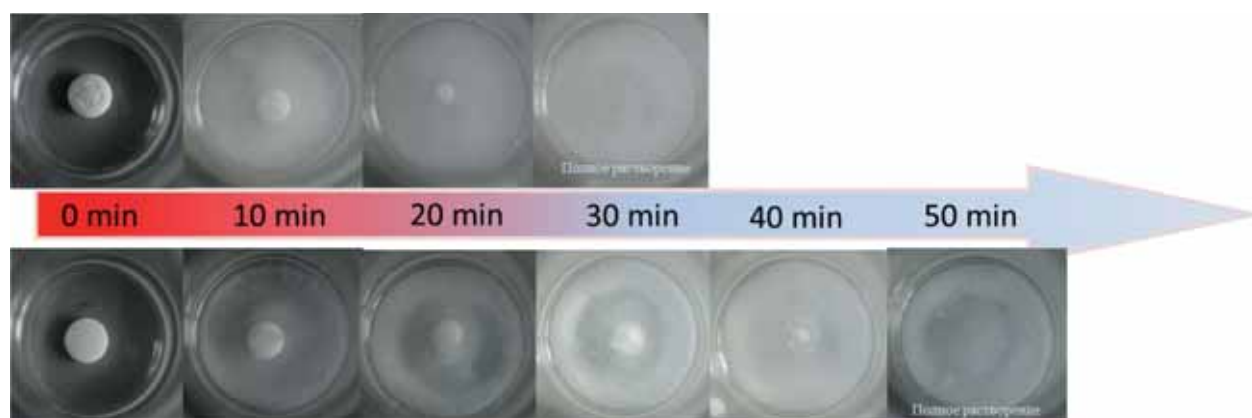
для лучшей визуализации и последующего анализа седиментации (вероятно, в большем объеме скорость будет выше!). Таблетки погружали в термостатируемый раствор и помещали в орбитальный шейкер-инкубатор (37 °C, 100 об/мин).

Исследование разрушения препаратов Де-Нол и Новобисмол в 100-мМ растворе соляной кислоты показало, что скорость распада Де-Нола существенно превышает скорость распада Новобисмола (*рис. 1*).

По-видимому, это связано с более плотной оболочкой и сильным прессованием таблеток Новобисмола по сравнению с таблетками Де-Нол [16].

По истечении 1 ч таблетка Де-Нол полностью распалась в 10 мл 100-мМ раствора соляной кислоты, образовав устойчивую к оседанию и однородную суспензию.

Рисунок 1. Динамика распада таблеток Де-Нол (верхняя панель) и Новобисмол (нижняя панель) в 10 мл 100-мМ раствора соляной кислоты при 37 °C и орбитальном перемешивании 100 об/мин



Новобисмол без дополнительного механического воздействия сохранял свою форму. Через 1 ч таблетка Новобисмола визуально сохранила свои линейные размеры, но часть препарата перешла в раствор, формируя неоднородную суспензию с небольшими фрагментами крупных частиц. При слабом механическом воздействии (надавливании стеклянной палочкой) таблетка «рыхлая» и полностью распадалась в растворе.

Наличие цитрата в препаратах приводило к тому, что при распаде препаратов в малом объеме значение pH раствора возрастало. После полного распада обоих препаратов в 100-мМ растворе соляной кислоты значение pH возрастало с 1,0 до 3,0. По расчетам, количество цитрата калия в препарате достаточно для формирования буферного раствора с pH 2,78, что близко к экспериментальному значению.

В 100-мкМ растворе соляной кислоты (pH 4,0) скорость распада препаратов существенно возрастала. Полный распад препарата Де-Нол наступал к 30-й мин, а Новобисмола – к 50-й мин (рис. 2).

В дистиллированной воде распад таблеток Де-Нол и Новобисмол происходит еще интенсивнее (рис. 3). Полный

распад препарата Де-Нол наблюдался к 20-й мин, тогда как для распада препарата Новобисмол требовалось вдвое больше времени.

Седиментация препаратов

Седиментация препаратов существенно отличалась только в 100-мМ растворе соляной кислоты.

Как видно из рисунка 4, уже через 10 мин препарат Новобисмол практически полностью оседал на дно пробирки, тогда как Де-Нол через 60 мин оседал незначительно. После центрифугирования при 3200g в течение 5 мин объем осадка Де-Нол превышал соответствующий объем осадка препарата Новобисмол более чем в 3 раза. Если предположить, что в результате осаждения формируются сферические частицы, близкие по плотности в соответствии с законом Стокса, исходя из средней скорости седиментации, диаметр частиц препарата Де-Нол должен быть приблизительно в семь раз меньше диаметра частиц, формирующихся при распаде препарата Новобисмол.

Несмотря на это, при увеличении pH (выше 4) седиментация частиц обоих препаратов резко возрастает,

Рисунок 2. Динамика распада таблеток Де-Нол (верхняя панель) и Новобисмол (нижняя панель) в 10 мл 100-мкМ раствора соляной кислоты при 37 °С и орбитальном перемешивании 100 об/мин

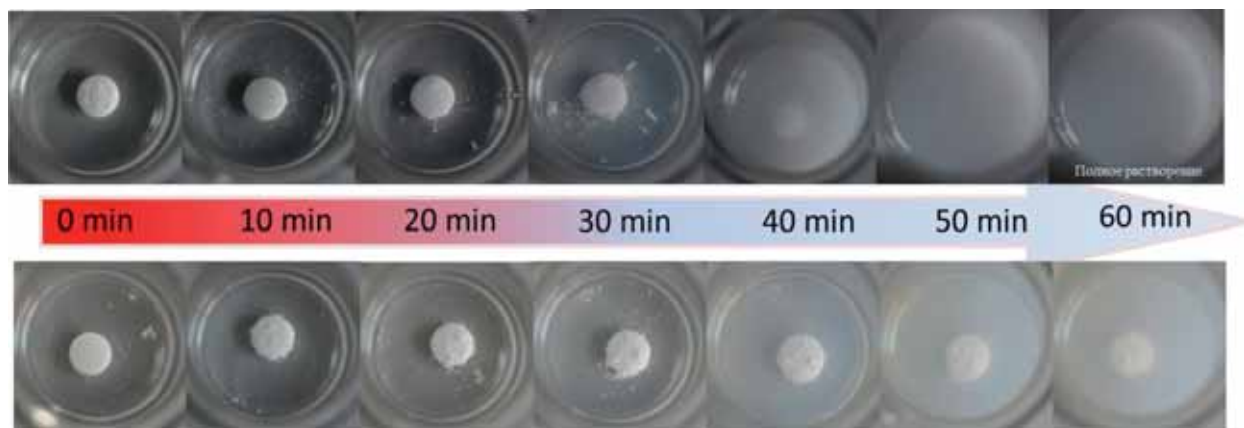


Рисунок 3. Динамика распада таблеток Де-Нол (верхняя панель) и Новобисмол (нижняя панель) в дистиллированной воде при 37 °С и орбитальном перемешивании 100 об/мин

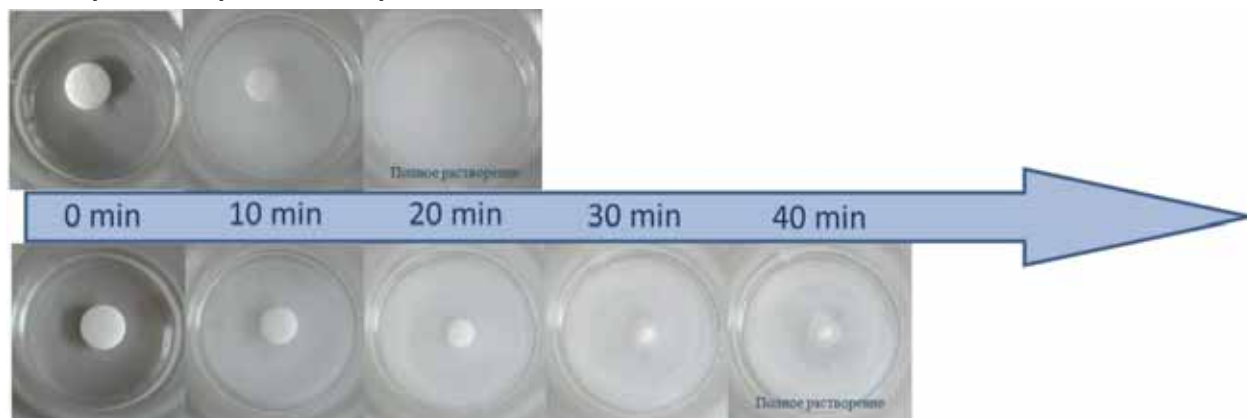


Рисунок 4. Динамика седиментации препаратов Де-Нол (DN) и Новобисмол (NV) в 100-мМ растворе HCl

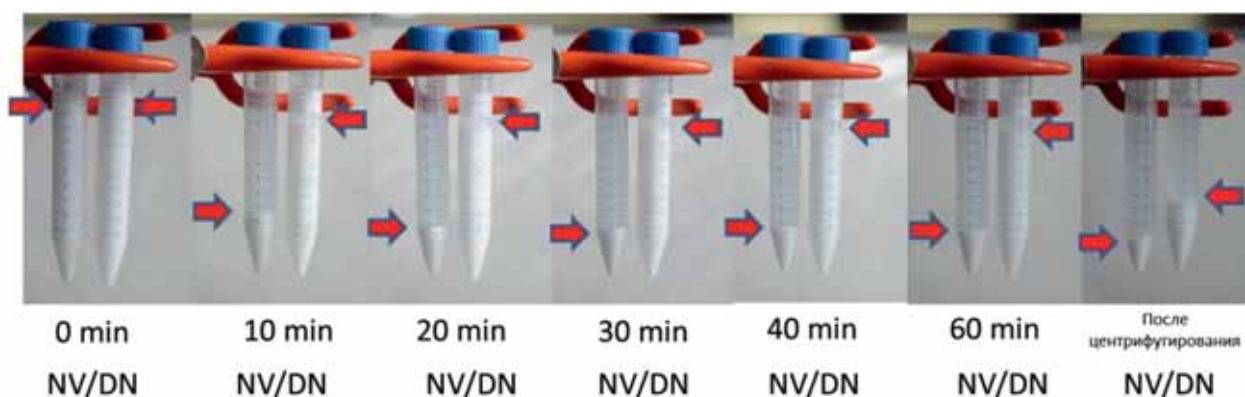
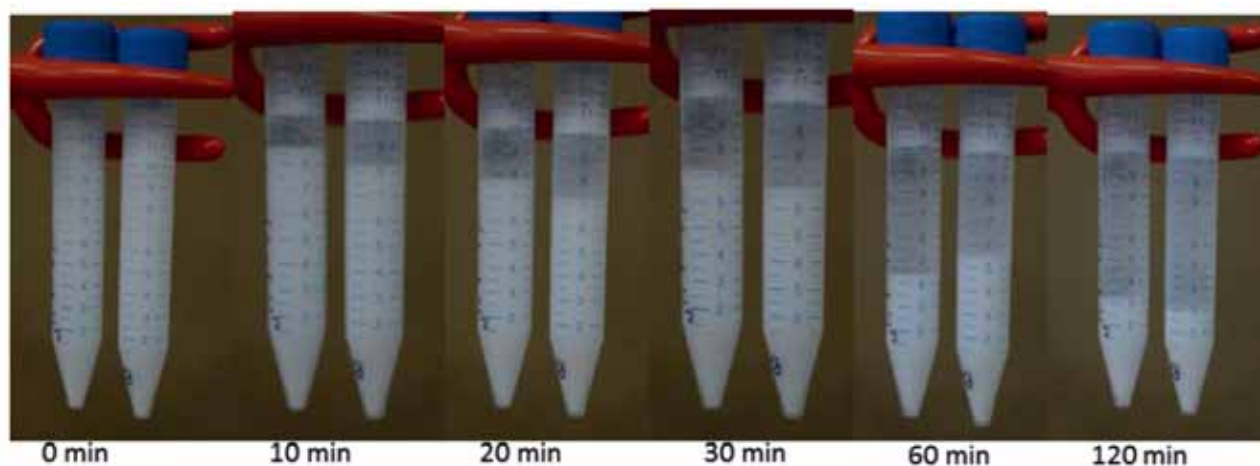


Рисунок 5. Динамика седиментации препаратов Де-Нол (DN) и Новобисмол (NV). Препараты предварительно растворяли в растворе с pH 6,6, после чего к раствору добавляли 100 мкл 10-М соляной кислоты



что говорит об укрупнении их размеров и – в соответствии с этим – о снижении контактной поверхности.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о формировании более крупных агрегатов при увеличении pH среды, а следовательно, об уменьшении контактной поверхности и заряда на поверхности частиц (это связано с вытеснением цитрата из комплекса гидроксид-анионом). Уменьшение pH в растворе не приводит к полному восстановлению свойств суспензии (рис. 5). Скорость седиментации обоих препаратов при такой постановке эксперимента выравнивается, но не достигает соответствующей скорости для Де-Нола, растворенного в 100-мМ соляной кислоте.

Согласно полученным данным, формирование наиболее устойчивой к осаждению суспензии зависит от pH 3,0. Это следует учитывать при приеме данных препаратов одновременно с препаратами, снижающими pH желудка (блокаторы протонной помпы, H₂-блокаторы), или продуктами питания, после потребления которых pH содержимого желудка также увеличивается.

ВЫВОДЫ

Современный подход к лечению заболеваний желудка заключается в использовании препаратов, влияющих на все звенья патогенеза заболевания. Устранение факторов агрессии (инфекции HP и др.), способность стимулировать синтез простагландинов, увеличивать секрецию слизи и бикарбонатов, улучшать кровоток в слизистой оболочке, антиоксидативный эффект, сохранение эпидермального фактора роста – этими возможностями обладают препараты висмута. Однако необходимо учитывать, что отличия в технологии производства различных препаратов висмута могут оказывать существенное воздействие на реализацию этих эффектов. Также при сочетании препаратов висмута с другими лекарственными средствами следует учитывать оптимальные значения pH, необходимые для полной реализации вышеперечисленных свойств солей висмута. Именно наличие этих свойств делает ВТД препаратом выбора в лечении заболеваний желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морозов И.А., Храмцов А.В. Изучение морфофункциональных свойств париетальных клеток желудка при активации секреторной деятельности. Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова, 1979, 65(3): 456-461.
2. Die Verdauungsaefte und der Stoffwechsel. Eine physiologisch-chemische Untersuchung von Dr. F. Bidder und Dr. C. Schmidt Professoren in Dorpat. Mit fünf Tafeln graphischer Darstellungen. Mitau und Leipzig, G.A. Reyher's Verlagsbuchhandlungen. 1852.
3. Бабкин Б.П. Внешняя секреция пищеварительных желез. 2 изд. М.: Л., 1927.
4. Crampton JR, Gibbons LC, Rees WD. Stimulation of amphibian gastroduodenal bicarbonate secretion by sucralfate and aluminium: role of local prostaglandin metabolism. Gut, 1988 Jul, 29(7): 903-8.
5. Allen A, Flemström G, Garner A, Kivilaakso E. Gastroduodenal mucosal protection. Physiol Rev, 1993 Oct, 73(4): 823-57.
6. Allen A, Leonard A. Mucus structure. Gastroenterol Clin Biol, 1985, 9(12 Pt 2): 9-12.
7. Corfield AP, Carroll D, Myerscough N, Probert CS. Mucins in the gastrointestinal tract in health and disease. Front Biosci, 2001 Oct 1, 6: D1321-57.
8. Морозов И.А., Ишкова В. Ю., Лысиков Ю.А. О пищеварительной функции надэпителиального слизистого слоя тонкой кишки. Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова, 1990, 76(4): 515-522.
9. Hills BA, Lichtenberger LM. Gastric mucosal barrier: hydrophobicity of stretched stomach lining. Am J Physiol, 1985 Jun, 248(6 Pt 1): G643-7.
10. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hancher AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. Gastroenterology, 1979 Sep, 77(3): 433-43.
11. Beil W, Bierbaum S, Sewing KF. Studies on the mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate. Interaction with pepsin. Pharmacology, 1993 Aug, 47(2): 141-4.
12. Wang Y, Tsang C, Xu F, Kong P, Hu L, Wang J, Chu IK, Li H, Sun H. Bio-coordination of bismuth in Helicobacter pylori revealed by immobilized metal affinity chromatography. Chem. Commun., 2015, 51(92): 16479-82.
13. Rowinska-Zyrek M, Valensin D, Szyrwiel L, Grzonka Z, Kozłowski H. Specific interactions of Bi(III) with the Cys-Xaa-Cys unit of a peptide sequence. Dalton Trans, 2009 Nov 14, (42): 9131-40.
14. Phillips RH, Whitehead MW, Lacey S et al. Solubility, absorption, and anti-Helicobacter pylori activity of bismuth subnitrate and colloidal bismuth subcitrate: In vitro data do not predict In vivo efficacy. Helicobacter, 2000, 5(3): 176-182.
15. Nwokolo CU, Prewett EJ, Sawyerr AM et al. The effect of histamine H2-receptor blockade on bismuth absorption from three ulcer-healing compounds. Gastroenterology, 1991, 101(4): 889-894.
16. Москалев А.В., Гладких В.С., Огиенко А.Г., Адамова Т.П., Гладких О.Л. Химико-фармакологическое исследование препаратов на основе висмута трикалия дицитрата. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология, 2016, 2(34): 1-15.
17. Brugger J, Toth B, Etschmann B, Liu W, Testemale D, Hazemann J-L, Grundler PV. Structure and thermal stability of Bi(III) oxy-clusters in aqueous solutions. J. Solut. Chem., 2014, 43: 314-325.
18. Миланов М., Реш Ф., Халкин В.А., Хеннигер Ю., Ким Х.Ч. Гидролиз Bi(III) в водных растворах. Радиохимия, 1987, 29(1): 21-28.
19. Erenburg SB, Trubina SV, Yukhin YM, Sharafutdinov MR. Structural characteristics of amorphous K-Bi citrate (De-Nol) and its aqueous solutions from EXAFS spectra. J. Inorg. Biochem., 2017, 166: 94-99.

УМЕРЕННОЕ ОЖИРЕНИЕ ПОЛЕЗНО ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Увеличенный индекс массы тела обладает протективным действием после тяжелой ишемии миокарда, уверены кардиологи Юго-Западного медицинского центра Университета Техаса. Известно, что высокий ИМТ сам по себе является независимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии. Однако пациенты с умеренно выраженным ожирением чаще выживают после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, им требуется меньший период стационарного лечения и реабилитации.

Исследователи обнаружили, что «защитным» можно считать ожирение I степени, соответствующее ИМТ 30–34,9 кг/кв. м, при этом и нормальный ИМТ (18,5–24,9), и выраженное ожирение III степени (ИМТ > 40) примерно одинаково опасны после первого перенесенного инфаркта.

Немедленно худеть сразу после перенесенного сердечного события – плохая идея, считает первый автор исследования доктор Иэн Ниланд (Ian Neeland), доцент кафедры внутренних болезней. Мало того, если ИМТ слишком низкий, необходимо набирать массу тела, подчеркивает Ниланд.

Выводы были сделаны после изучения 19 499 записей пациентов в возрасте 65 лет и старше, получавших медицинскую помощь в системе Medicare по поводу инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST между 2007 и 2012 гг. После обнаружения таких пациентов исследователи отслеживали историю их заболевания на 3 года вперед, чтобы оценить последствия, включая летальный исход.

Зависимость между ИМТ и смертностью в период наблюдения оказалась U-образной: пациенты с ожирением I степени имели минимальный риск, а у людей с нормальным и запредельно высоким ИМТ он был примерно в одинаковой степени повышен, ОР, соответственно, 1,30 и 1,33 на 95% ДИ.

Парадокс ожирения описан не только для ишемической болезни сердца, есть и другие хронические заболевания, которые у пациентов с умеренно повышенным ИМТ протекают легче, чем в других «весовых категориях». Объяснения этому феномену пока нет, но высказываются ряд гипотез.

«Одно из возможных объяснений: в распоряжении пациента оказывается больший энергетический резерв для борьбы с болезнью», – поясняет Ниланд. С другой стороны, напоминает доктор, в ходе исследования могли быть просто не учтены некоторые факторы, которые оказывают на перечисленные показатели куда большее влияние.

«Ожирение является важным фактором риска развития диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, однако оно перестает быть значимым, если у человека уже сформировалось заболевание сердца», – подытоживает доктор Джеймс де Лемос (James de Lemos), старший автор исследования.