



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **67863**

(13) **U**

(51) МПК

A61P 1/04 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2011 09240**

(22) Дата подання заявки: **25.07.2011**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **12.03.2012**

(46) Публікація відомостей **12.03.2012, Бюл.№ 5**
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Степанов Юрій Миронович (UA),
Бреславець Юлія Сергіївна (UA)**

(73) Власник(и):

**Степанов Юрій Миронович,
вул. Артемівська, 14, кв. 52, м.
Дніпропетровськ, 49026 (UA),
Бреславець Юлія Сергіївна,
вул. Мечникова, 4, кв. 3, м.
Дніпропетровськ, 49070 (UA)**

(74) Представник:

**Білозуб Володимир Володимирович,
реєстр. №280**

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ НПЗП-ГАСТРОПАТІЙ

(57) Реферат:

Спосіб лікування НПЗП-гастропатій включає вплив нестероїдними протизапальними препаратами та ендоскопічну оцінку стану слизової оболонки у різних відділах шлунка. Додатково виявляють наявність/відсутність бактерій *H.pylori* за уреазним тестом і проводять рН-метрію за Чернобровим. При цьому зі стінок слизової оболонки відбирають біоптати, фіксують їх у розчині нейтрального забуференого формаліну. Потім парафінують та виготовляють з них тонкошарові зрізи, які забарвлюють гематоксиліном, еозином, інкубують у вологих камерах з первинними антитілами. Наносять на них вторинні антитіла. Після інкубують їх у вологих камерах та промивають у ТРИС-буферному розчині. Піддають мікроскопії. Визначають інтенсивність експресії ендотеліальної та індукцйбельної синтаз оксиду азоту імуногістохімічним чином та оцінюють за трибальною шкалою Лазаракі.

UA 67863 U

Корисна модель належить до використання терапевтичної активності хімічних сполук або лікарських препаратів, переважно до засобів захисту слизової оболонки шлунка, та може бути використаною в гастроентерології, наприклад, для послаблення ерозивно-виразкових ушкоджень слизової оболонки шлунка під час лікування патологій нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП).

Унікальне поєднання аналгетичної, протизапальної, дезагрегатної та антипіретичної властивостей НПЗП зумовлює їх широке використання майже у всіх медичних сферах. Проте, поряд із вираженою лікувальною дією, застосування НПЗП часто супроводжується широким спектром побічних реакцій, серед яких найбільш частими є онтогенез виразок, ерозій, кровотеч шлунково-кишкового тракту. Ураження слизової оболонки шлунка та 12-палої кишки розвивається приблизно у половини хворих, що тривалий час приймають НПЗП, - виразки шлунка та 12-палої кишки у 20-25 % випадків, а ерозивний гастродуоденіт - більш ніж у половини пацієнтів [1]. З досліджуваного рівня техніки випливає, що найбільш поширені терапевтичні методики НПЗП-гастропатій [2] ґрунтуються на застосуванні:

- H₂-гістаміноблокаторів (циметидину, фамотидину), як антисекреторних препаратів, які, знижуючи секрецію соляної кислоти та пепсину, залишають розвиток гіпоацидних станів й ахілії;
- інгібіторів протонного насоса (H⁺, K⁺, АТ-фази), наприклад, омепразолу, який, гальмуючи розвиток шлункової секреції, незалежно від природи подразника, зумовлює онтогенію побічних процесів, підвищуючи ризик інфікування, навіть маскує ракову клініку шлунка;

- синтетичних аналогів простагландину Е1, наприклад, мізопростолу як цитопротектора слизової оболонки, який спричиняє болі у животі, діарею, погіршує судинний тонус;

- ацетилсаліцилової кислоти, що заподіює ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки та 12-палої кишки, які асоціюються з високим ризиком шлунково-кишкових кровотеч.

Це дозволяє дійти висновку про те, що застосування сучасної фармакологічної основи обмежує ефективність лікування НПЗП-гастропатій.

Відомий спосіб лікування НПЗП-гастропатій, що включає введення олігопептиду формули Arg-Tyr-D-Ala-Phe-Gly внутрішньочеревним шляхом, протягом 5 днів, у дозі 100 мкг/кг, і ацетилсаліцилової кислоти, у дозі 200 мг/кг. По суті відомий винахід націлений на підвищення ефективності захисту слизової оболонки шлунка від її ушкодження дією ацетилсаліцилової кислоти. В характеристиці способу йдеться про можливість ендоскопічної оцінки стану слизової оболонки у різних відділах шлунка, після впливу ацетилсаліцилової кислоти та олігопептиду формули Arg-Tyr-D-Ala-Phe-Gly, як ростостимулюючим засобом з адаптогенними властивостями (відомий як «седатин» за пат. Росії № 2155064), і корекції впливових доз олігопептиду у експериментальних тварин [2]. До причин, які запобігають реалізації більш високої ефективності лікування НПЗП-гастропатій за умов прототипу є недостатня стимуляція захисних властивостей слизової оболонки за допомогою олігопептиду, попри виконуваного контролю за станом останньої. Поряд із цим, відомий спосіб є експериментальним, що, без подальшого вдосконалення, стримує межі його «промислової придатності».

Інші об'єкти аналогічного призначення з досліджуваного рівня техніки не визначені.

В основу дійсної корисної моделі поставлена задача винайти спосіб лікування НПЗП-гастропатій, застосування котрого сприяло б підвищенню ефективності шляхом посилення стимуляції захисних властивостей слизової оболонки, на основі збільшення точності оцінки рівнів агресії НПЗП і стану резистентності слизової оболонки.

Поставлена задача вирішується тим, що при здійсненні у способі лікування НПЗП-гастропатій, що включає вплив нестероїдними протизапальними препаратами та ендоскопічну оцінку стану слизової оболонки у різних відділах шлунка, відповідно до корисної моделі, додатково під час ендоскопічного дослідження виявляють наявність/відсутність бактерій *H. pylori* за уреазним тестом і проводять рН-метрію за Чернобровим [3], при цьому зі стінок слизової оболонки відбирають біоптати, фіксують їх у 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну, парафінують, виготовляють з них тонкошарові зрізи, які забарвлюють гематоксиліном, еозином, інкубують у вологих камерах з первинними антитілами, узятими у вигляді спектра, що утримує маркери ендотеліальної та індукційної синтаз оксиду азоту, наносять на них вторинні антитіла, після інкубації зрізів, як специфічно вибірково тропні до первинних, інкубують їх у вологих камерах впродовж 30 хв., промивають у ТРИС-буферному розчині, піддають мікроскопії, де у випадково вибраних полях зору мікроскопа визначають інтенсивність експресії ендотеліальної та індукційної синтаз оксиду азоту імуногістохімічним чином, ідентифікуючи реакції на гістологічних зрізах, по нанесенню хромогену діамінамінобензидину, при збільшеннях мікроскопа $\times 400$, $\times 1000$, оцінюють інтенсивність експресії ендотеліальної та індукційної синтаз оксиду азоту за трибальною шкалою Лазаракі [4], при цьому, якщо інтенсивність експресії ендотеліальної та/або індукційної синтаз оксиду

азоту дорівнюється 1-3 балам і виявляється бактерія *H.pylori*, то застосовують терапію № 1, або, якщо вміст індуцибельної та/або ендотеліальної синтаз оксиду азоту дорівнюється 1-3 балам, а бактерію *H.pylori* не виявлено, то призначають терапію № 2; за умов, що терапія № 1 включає вплив пантопразолом як інгібітором синтезу соляної кислоти двічі на добу у дозі по 40 мг впродовж 14 діб, амоксициліном двічі на добу у дозі по 1000 мг та кларитроміцином двічі на добу у дозі по 500 мг впродовж 14 діб, як засобами пригнічення агресії бактерії *H.pylori*, пантопразолом як засобом оптимізації рН у кількості 40 мг/на добу впродовж місяця; а терапія №2 включає вплив пантопразолом як інгібітором синтезу соляної кислоти двічі на добу у дозі по 40 мг впродовж 14 діб та ребаміпідом як гастроцитопротектором, що стимулює захисні властивості слизової, зокрема простагландини E2, I2, кровообіг слизової, проліферацію клітин і факторів резистентності слизової оболонки шлунка, у дозі по 100 мг, тричі на добу протягом 14 діб, а надалі передбачає прийом 100 мг/добу ребаміпіду впродовж 1 місяця.

Для підвищення ефективності лікування НПЗП-гастропатій запропоноване посилення стимуляції захисних властивостей слизової оболонки на основі оцінки рівнів агресії НПЗП та резистентності слизової оболонки за контролем інтенсивності експресії ендотеліальної (eNOS) та індуцибельної (iNOS) синтаз оксиду азоту, як кількісних характеристик стану слизової оболонки шлунка, з можливістю корекції засобів терапії у часі.

Це зумовлене тим, що NO (оксид азоту) впливає на стан тонусу гладкої мускулатури, секрецію шлункового соку, продукцію слизу та лужних метаболітів [5]. Основні типи ізоферменту синтаз оксиду азоту, що кодуються різними генами: NOS1 (нейрональна) та NOS3 (ендотеліальна) належать до конститутивних ізоформ синтаз, активність котрих прямо пропорційно залежить від збільшення внутрішньоклітинного кальцію; NOS2 (макрофагальна) є індуцибельною формою, яка практично не пов'язана з кальцієм, активується під впливом імуногенних та прозапальних стимулів, продукується більшою кількістю, понад у 100 тис. разів, у порівнянні з конститутивними формами. У фізіологічних умовах оксид азоту виступає як ендогенний медіатор загоєння, відновлення, тканинної агрегації, тобто виконує функцію протектора. У ряді проведених досліджень продемонстровано збільшення вмісту синтаз оксиду азоту у клітинах, що уражаються патологічним процесом, зокрема індуцибельної ізоформи при патології гастродуоденальної зони. Також встановлено, що конститутивні форми стимулюють каскад патологічних змін, а NO, що утворюється при активації iNOS, виконує відновну функцію. Натомість, згідно з класичним уявленням, оксид азоту, що продукується при iNOS, підвищує патологічні зміни, характерні для виразкового процесу [5].

Ендоскопічний уреазний тест забезпечує виявлення бактерій *H.pylori*.

рН-метрія за Чернобровим [3] сприяє оцінці кислотопродукуючої функції шлунка, завдяки отриманню кількісного показника рН шлунка безпосередньо під час ендоскопічного дослідження.

Фіксація відріжених біопатів у 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну дозволяє зберегти цілісність клітин для їх подальшого використання у дослідженні імуногістохімічних реакцій.

Парафінізація біопатів і виготовлення з них тонкошарових 3-5 мкм зрізів забезпечує оцінку ділянок гастродуоденальної зони.

Забарвлення тонкошарових зрізів гематоксиліном, а потім еозином є необхідним для диференціювання структурних тканин і посилення точності оцінки досліджуваних синтаз.

Інкубація тонкошарових зрізів у вологих камерах з первинними антитілами у спектрі з маркерами eNOS та iNOS забезпечує створення специфічних умов для збільшення чутливості до імуногістохімічної реакції, а відтак для посилення точності або об'єктивізації оцінки вмісту синтаз оксиду азоту у відріжених біоптатах, щоб перевершити ефективність лікування.

Нанесення на тонкошарові зрізи вторинних антитіл, як специфічно вибірково тропних до первинних, з їх подальшою інкубацією у вологих камерах, передбачає реалізацію специфічної взаємодії моноклональних антитіл з антигенними детермінантами тканини для реалізації специфічної імуногістохімічної реакції, необхідної для подальшої її візуалізації у полях зору світлового мікроскопа.

Інкубація тонкошарових зрізів впродовж 30 хв. дозволяє отримати умови для підвищення чутливості даного дослідження, що є необхідним для безпосередньої оцінки вмісту синтаз оксиду азоту у відріжених біоптатах. При цьому запропонований 30-хв. інтервал є оптимальним, оскільки його зниження або перевищення призведе до погіршення чутливості відтвореної реакції, а надалі призведе до унеможливлення візуалізації та оцінки вмісту синтаз оксиду азоту й стримуватиме вирішення поставленої задачі.

Промивка тонкошарових зрізів у ТРИС-буферному розчині допускає вишукування оптимальних рівнів pH досліджуваних ферментів і підвищує точність дослідження інтенсивності експресії eNOS та iNOS.

Мікроскопія підготовлених тонкошарових гістологічних зрізів здійснюється у випадково вибраних полях зору мікроскопа, переважно при його $\times 400$ і $\times 1000$ збільшеннях сприяє визначенню інтенсивності експресії eNOS та iNOS. При цьому випадкове вибрання полів зору мікроскопа є необхідним для запобігання отриманню хибнопозитивних або хибнонегативних імуногістохімічних реакцій. Запропоновані $\times 400$ і $\times 1000$ збільшення мікроскопа розраховані на підвищення якості оцінки вмісту досліджуваних маркерів мікроскопічно, а також націлені на підвищення точності шуканих показників експресії eNOS та iNOS.

Проведення гістологічних реакцій, з використанням хромогену діамінамінобензидину сприяє їх ідентифікації під контролем мікроскопа, впродовж 0,3-3,0 хв., за забарвлення цитоплазми у темно-коричневий колір, й збільшенню точності мікроскопічної оцінки вмісту синтаз у біоптаті.

Оцінка інтенсивності експресії eNOS та iNOS за трибальною шкалою Лазаракі [4] допомагає знайти відповіді на питання щодо впливу синтаз оксиду азоту, зокрема індукційної ізоформи на патологічний процес гастродуоденальної зони при НПЗП-гастропатіях, оцінити фактори агресії НПЗП і стан резистентності слизової, а відтак посилити стимуляцію захисних властивостей останньої.

Дослідження інтенсивності експресій eNOS та iNOS у вигляді кількісних показників стану слизової допускає корекцію терапії у часі, нормативних рівнів pH та хелікобактеріозу, завдяки використанню градацій трибальної шкали Лазаракі [4], а також pH-метрії за Чернобровим [3].

За цим, в напрямі підвищення ефективності терапії, на основі посилення стимуляції захисних властивостей слизової, запропоновані нові варіанти терапії.

Терапія № 1 засновується на значеннях оцінки інтенсивності експресії eNOS та/або iNOS у 1-3 бали за шкалою Лазаракі та наявністю бактерії *H.pylori*.

Терапія № 2 засновується на значеннях оцінки інтенсивності експресії eNOS та/або iNOS у 1-3 бали за шкалою Лазаракі та відсутністю бактерії *H.pylori*.

Проведення терапії № 1 уточнюється застосуванням пантопразолу, як інгібітора синтезу соляної кислоти, двічі на добу, у дозі по 40 мг, впродовж 14 діб, амоксициліну, двічі на добу, у дозі по 1000 мг, та кларитроміцину, двічі на добу, у дозі по 500 мг, впродовж 14 діб, як засобами пригнічення агресії бактерії *H.pylori*, а у подальшому - застосуванням пантопразолу для оптимізації рівня pH, у кількості 40 мг/на добу, впродовж місяця.

Терапія № 2 уточнюється застосуванням пантопразолу, як інгібітором синтезу соляної кислоти, двічі на добу, у дозі по 40 мг, впродовж 14 діб, та ребаміпіду, як гастроцитопротектором, що стимулює захисні властивості слизової, зокрема простагландини E2, I2, кровообіг слизової, проліферацію клітин і фактори резистентності слизової шлунка, у дозі по 100 мг тричі на добу протягом 14 діб, а надалі - по 100 мг/добу впродовж місяця.

Пантопразол належить до фармакологічної групи інгібіторів протонної помпи (H⁺, K⁺, АТ-фази), що забезпечує зниження кислотності у шлунку. Доза 40 мг 2 рази на добу забезпечує підтримку необхідного середовища (pH=4) протягом не менше 18 годин на добу, знижує агресивність соляної кислоти та посилює дію антибіотиків, з метою ерадикації хелікобактеру. Подальший вплив пантопразолом, у кількості 40 мг/на добу впродовж місяця забезпечує регенерацію ураженої ділянки за рахунок зниження кислотності шлунка. Для ерадикаційної терапії вибраний саме амоксицилін, у дозі 1000 мг та кларитроміцин, у дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 14 діб. Ерадикаційна терапія є обов'язковою у комплексному лікуванні кислотозалежних захворювань, у т.ч. НПЗП - гастропатій [1].

Коректування агресії соляної кислоти, спричиненої безпосередньою дією НПЗП, а також стимуляція захисних властивостей слизової забезпечується пантопразолом у дозі по 40 мг/двічі на добу протягом 14 днів, завдяки оптимізації рівня pH до 4, на основі регенерації слизової ушкодженої ділянки гастродуоденальної зони у хворих саме при НПЗП-гастропатіях. Враховуючи зниження захисних властивостей слизової, запропоноване призначення ребаміпіду у дозі 100 мг 3 рази на добу, впродовж 14 діб. Цей препарат належить до фармакологічної групи гастроцитопротекторів. Ребаміпід стимулює захисні властивості слизової шлунка, підвищуючи ендогенний вміст простагландинів E2 і I2 (PGE2 і PGI2) у шлунковому соці, у його слизовій оболонці, стимулюючи в ній кровообіг та проліферацію клітин. За рахунок підвищення активності ферментів, він стимулює біосинтез високомолекулярних глікопротеїнів, збільшує кількість поверхневого слизу. Саме 300 мг добове навантаження впродовж 14 днів зумовлює підвищення захисних властивостей слизової. Поряд із цим, це й профілактує розвиток повторних ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту у хворих, вимушених тривалий час приймати НПЗП.

Попередні дослідження властивостей заявленого способу лікування НПЗП-гастропатій дозволяють дійти висновків про те, що: пацієнти, з активною фазою виразкового процесу мають найбільшу концентрацію eNOS та iNOS, що інформує про наявність зв'язку з ранньою стадією репарації слизової. Придатність NO до контролю шлункової мікроциркуляції відносить його до

числа чинників захисту слизової оболонки. Нестача NO погіршує кровопостачання органа, що побічно позначається на секреторній функції шлунка й здатності слизової протистояти впливу чинників агресії.

Тому, надмірна експресія конститутивної NOS в ендотелії судин слизової та надлишкова продукція NO, розглядаються як важливі чинники послаблення її резистентності до пошкодження.

У табл.1 надана динаміка інтенсивності NO-синтаз в основних групах хворих; на фіг. 1 зображена діаграма рівнів інтенсивності NO-синтаз у пацієнтів з НПЗП-гастропатіями; на фіг. 2 - діаграма середніх рівнів інтенсивності NO-синтаз у пацієнтів основної групи до/після терапії, у залежності від схем лікування.

Спосіб лікування НПЗП-гастропатій, що включає вплив нестероїдними протизапальними препаратами та ендоскопічну оцінку стану слизової оболонки у різних відділах шлунка. Для підвищення ефективності терапії, на основі збільшення точності оцінки рівнів агресії НПЗП і стану резистентності слизової оболонки, додатково під час ендоскопічного дослідження виявляють наявність/відсутність бактерій *H.pylori* за уреазним тестом і проводять рН-метрію за Чернобровим. При цьому зі стінок слизової оболонки відбирають біоптати, фіксують їх у 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну, парафінують, виготовляють з них тонкошарові зрізи, забарвлюють їх гематоксиліном, еозином, інкубують у вологих камерах з первинними антитілами, узятими у вигляді спектра, який утримує маркери eNOS та iNOS. Надалі, на них наносять вторинні антитіла, як специфічно вибірково тропні до первинних, інкубують їх у вологих камерах впродовж 3 хв. Потім гістологічні зрізи промивають у ТРИС-буферному розчині та піддають мікроскопії, де у випадково вибраних полях зору мікроскопа визначають інтенсивність експресії eNOS та iNOS імуногістохімічним чином, ідентифікуючи реакції по нанесенню хромогену діамінамінобензидину, при збільшеннях мікроскопа $\times 400$, $\times 1000$, оцінюють інтенсивність експресії eNOS та iNOS азоту за трибальною шкалою Лазаракі, при цьому, якщо інтенсивність експресії eNOS та/або iNOS дорівнюється 1-3 балам і виявляється бактерія *H.pylori*, то застосовують терапію № 1, або, якщо вміст eNOS та/або iNOS дорівнюється 1-3 балам, а бактерія *H.pylori* відсутня, то призначають терапію № 2; за умов, що терапія № 1 включає вплив пантопразолом, як інгібітором синтезу соляної кислоти двічі на добу у дозі по 40 мг впродовж 14 діб, амоксициліном двічі на добу у дозі по 1000 мг, та кларитроміцином двічі на добу у дозі по 500 мг впродовж 14 діб, як засобами пригнічення агресії бактерії *H.pylori*, пантопразолом як засобом оптимізації рН у кількості 40 мг/на добу впродовж місяця; а терапія № 2 включає вплив пантопразолом як інгібітором синтезу соляної кислоти двічі на добу у дозі по 40 мг впродовж 14 діб, та ребаміпідом як стимулятором захисту слизової, зокрема простагландинів E2, I2, кровообігу слизової, проліферації клітин і факторів резистентності слизової шлунка, у дозі по 100 мг, тричі на добу.

Приклад 1.

Хворий М., 48 років, знаходився на амбулаторному лікуванні в п/в № 1 КЗ «МКЛ № 10». Діагноз осн.: виразкова хвороба шлунка, середнього ст. тяжкості, Н.р (+), акт. фаза (на тлі прийому НПЗП) Суп.: ДОО колінних суглобів 3 ст, ПФС 2ст. Пацієнт скаржився на біль у надчревній ділянці після прийому їжі, нудоту, відчуття дискомфорту у верхній ділянці живота. Додатково, за умов запропонованого способу, виявляли наявність/відсутність бактерій *H.pylori* за уреазним тестом і проводили рН-метрію за Чернобровим. Зі стінок слизової оболонки відбирали біоптати, фіксували їх у 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну, парафінували, виготовляли з них тонкошарові зрізи, які забарвлювали гематоксиліном, еозином, а потім інкубували у вологих камерах з первинними антитілами, у вигляді спектра, які утримували маркери eNOS та iNOS. Надалі, наносили на них вторинні антитіла, як специфічно вибірково тропні до первинних, інкубували їх у вологих камерах впродовж 30 хв. Потім гістологічні зрізи промивали у ТРИС-буферному розчині. Під час мікроскопії, у випадково вибраних полях зору мікроскопа визначали інтенсивність експресії eNOS та iNOS, ідентифікуючи реакції після нанесення на зрізи хромогену діамінамінобензидину. При збільшеннях мікроскопа $\times 400$, $\times 1000$. Інтенсивність експресії eNOS та iNOS за трибальною шкалою Лазаракі - 2 бали, а бактерію *H.pylori* було виявлено. Для посилення стимуляції захисних властивостей слизової оболонки застосовували терапію № 1: пантопразол, двічі на добу, у дозі по 40 мг, впродовж 14 діб, амоксицилін, двічі на добу, у дозі по 1000 мг та

кларитроміцину, двічі на добу, у дозі по 500 мг, впродовж 14 діб, пантопразол, у кількості 40 мг/на добу, впродовж місяця (табл. 1).

Приклад 2.

Хворий Ч., 50 років, знаходився на амбулаторному лікуванні у п/в № 1 КЗ «МКЛ № 10».

Діагноз осн.: виразкова хвороба шлунка, середнього ступеня тяжкості, Н.р (-), акт. фаза (на тлі прийому НПЗП); супр.: к/з атеросклероз, ДОО колінних та лівого плечового суглобів 3 ст, ПФС 2ст, ІБС.

Хворий скаржився на біль у надчеревній ділянці, без чіткого зв'язку з прийомом їжі, нудоту, відчуття дискомфорту у верхній ділянці живота.

Хворий був обстежений, згідно з існуючим стандартам (загальний клінічний аналізи, було проведено ендоскопічне дослідження +H.pylori). Додатково, за умов запропонованого способу, виявляли наявність/відсутність бактерій H.pylori за уреазним тестом і проводили рН-метрію за Чернобровим. При цьому зі стінок слизової оболонки відбирали біоптати, фіксували їх у 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну, парафінували, виготовляли з них тонкошарові зрізи, які забарвлювали гематоксиліном, еозином, а потім інкубували у вологих камерах з первинними антитілами, у вигляді спектра, які утримували маркери eNOS та iNOS. Надалі, на них наносили вторинні антитіла, як специфічно вибірково тропні до первинних, інкубували їх у вологих камерах впродовж 30 хв. Потім гістологічні зрізи промивали у ТРИС-буферному розчині. Під час мікроскопії, у випадково вибраних полях зору мікроскопа визначали інтенсивність експресії eNOS та iNOS, ідентифікуючи реакції після нанесення на зрізи хромогену діамінамінобензидину. При збільшеннях мікроскопа $\times 400$, $\times 1000$. Інтенсивність експресії eNOS та iNOS за трибальною шкалою Лазаракі становила 2 бали, а бактерію H.pylori не виявлено. Для посилення стимуляції захисних властивостей слизової оболонки застосовували терапію № 2: пантопразол, двічі на добу, у дозі по 40 мг, впродовж 14 діб, та ребаміпід, у кількості по 100 мг, тричі на добу.

Середні рівні синтаз оксиду азоту у хворих на НПЗП-гастропатії у порівнянні з контрольною групою продемонстровані на фіг. 1. Застосування схеми лікування з ребаміпідом було більш ефективним у порівнянні з раніш відомими методиками, що продемонстровано в табл. 1, фіг. 2.

Таким чином, запропоноване рішення задачі може бути використане в гастроентерології для послаблення ерозивно-виразкових ушкоджень слизової оболонки шлунка під час лікування його патологій НПЗП, за підтвердженням перевершення заявленого технічного результату, на основі використання відомої фармакологічної основи.

Характеристика заявленого об'єкта, що зазначена у н. п. Формули, визначає його відмінність від об'єктів аналогічного призначення і можливість його кваліфікації корисною моделлю процесу.

Таблиця 1

Динаміка інтенсивності NO-синтаз в основних групах хворих до та після лікування

Інтенсивність	І група (хворі, які приймали неселективні НПЗП) (n=16)			ІІ група (хворі, які приймали селективні НПЗП) (n=16)		
	до терапії	після терапії	між періодами	до терапії	після терапії	між періодами
	абс / %	абс / %		абс / %	абс / %	
eNOS						
0	1/6	13/81	χ р	-	14/88	χ р
1(+)	6/38	3/19		9/56	2/12	
2(++)	8/50	-		6/38	-	
3(+++)	1/6	-		1/6	-	
У середньому - M± m (Me)	1,59±0,18 (2,0)	0,22±0,10 (0,0)	p<0,001	1,50±0,16 (1,0)	0,13±0,07 (0,0)	p<0,001
iNOS						
0	-	11/69	χ р	-	11/69	χ р
1(+)	1/6	5/31		1/6	5/31	
2(++)	8/50	-		8/50	-	
3(+++)	7/44	-		7/44	-	
У середньому - M± m (Me)	2,38±0,15 (2,0)	0,31±0,11 (0,0)	p<0,001	2,38±0,15 (2,0)	0,28±0,10 (0,0)	p<0,001

Джерела інформації:

1. Вертник А. Л., Зайратьянц А. В., Вовк Е. И. Преемственность в лечении кислотозависимых заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки в системе обязательного медицинского страхования. // Consilium medicum. - 2005. - № 2. - Том 7. - Приложение «Гастроэнтерология».

2. Способ ослабления эрозивно-язвенного повреждения слизистой оболочки желудка при воздействии ацетилсалициловой кислоты с помощью пептида формулы Arg-Tyr-D-Ala-Phe-Gly: Пат. 2303983 России, МПК А61К31/616, А61К38/08; А61Р1/04 / Флейшман М. Ю., Тимошин С. С., Ярова Е. П., Дейгин В. И. (Россия); Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Дальневосточный государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (Россия). - № 2005141112/14; заявл. 27.12.05; опубл. 08. 10.07.

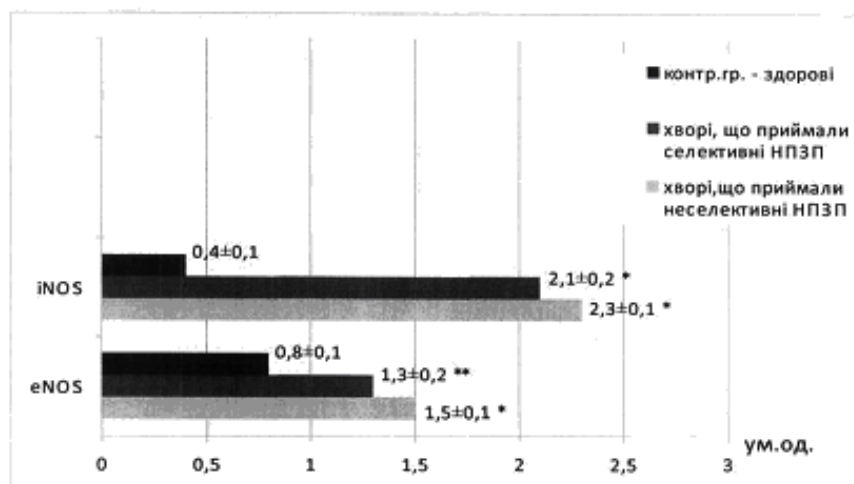
3. Чернобровый В. Н. Клиническое применение индикатора кислотности желудка: Методические рекомендации. - Винница, МЗ УССР, 1991. - с. 18.

4. Lazaraki G. et al. Helicobacter pylori infection upregulates endothelial nitric oxide synthase expression and induces angiogenesis in gastric mucosa of dyspeptic patients // European journal of gastroenterology & hepatology. - 2008. - V. 20. - № 5. - p. 441-449.

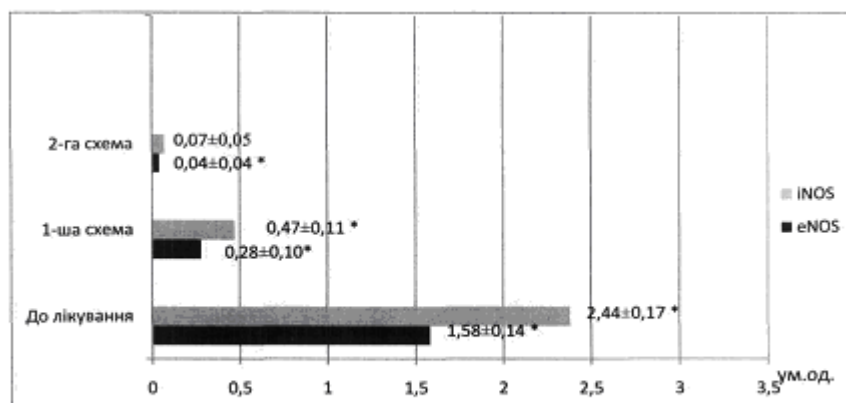
5. Alican I. A critical role for nitric oxide in intestinal barrier function and disfunction / I. Alican, P. Cubes // Am. J. Physiol - 2006. - Vol. 91. - P. G225-237.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування НПЗП-гастропатій, що включає вплив нестероїдними протизапальними препаратами та ендоскопічну оцінку стану слизової оболонки у різних відділах шлунка, який **відрізняється** тим, що додатково під час ендоскопічного дослідження виявляють наявність/відсутність бактерій *H.pylori* за уреазним тестом і проводять рН-метрію за Чернобровим, при цьому зі стінок слизової оболонки відбирають біоптати, фіксують їх у 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну, парафінують, виготовляють з них тонкошарові зрізи, які забарвлюють гематоксиліном, еозином, інкубують у вологих камерах з первинними антитілами, узятими у вигляді спектра, що утримує маркери ендотеліальної та індукційної синтази оксиду азоту, наносять на них вторинні антитіла, після інкубації зрізів, як специфічно-вибірково-тропні до первинних, інкубують їх у вологих камерах впродовж 30 хв., промивають у ТРИС-буферному розчині, піддають мікроскопії, де у випадково вибраних полях зору мікроскопа визначають інтенсивність експресії ендотеліальної та індукційної синтази оксиду азоту імуногістохімічним чином, ідентифікуючи реакції на гістологічних зрізах, по нанесенню хромогену діамінамінобензидину, при збільшеннях мікроскопа $\times 400$, $\times 1000$, оцінюють інтенсивність експресії ендотеліальної та індукційної синтази оксиду азоту за трибальною шкалою Лазаракі, при цьому, якщо інтенсивність експресії ендотеліальної та/або індукційної синтази оксиду азоту дорівнюється 1-3 балам і виявляється бактерія *H.pylori*, то застосовують терапію № 1, або якщо вміст індукційної та/або ендотеліальної синтази оксиду азоту дорівнюється 1-3 балам, а бактерія *H.pylori* відсутня, то призначають терапію № 2, за умов, що терапія № 1 включає вплив пантопразолом як інгібітором синтезу соляної кислоти, двічі на добу у дозі по 40 мг, впродовж 14 діб, амоксициліном двічі на добу у дозі по 1000 мг та кларитроміцином двічі на добу у дозі по 500 мг впродовж 14 діб, як засобами пригнічення агресії бактерії *H.pylori*, пантопразолом, як засобом оптимізації рН, у кількості 40 мг/на добу, впродовж місяця, а терапія № 2 - вплив пантопразолом як інгібітором синтезу соляної кислоти двічі на добу у дозі по 40 мг впродовж 14 діб, та ребаміпідом як гастроцитопротектором, що стимулює захисні властивості слизової, зокрема простагландини E2, I2, кровообіг у слизовій, проліферацію клітин і фактори резистентності слизової шлунка у дозі по 100 мг тричі на добу протягом 14 діб, а надалі передбачає прийом 100 мг/добу ребаміпіду впродовж 1 місяця.



Фіг.1



Фіг.2