

**ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**Кафедра внутренней медицины №3**

1.



**ОТЧЕТ**

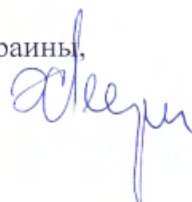
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФУЛЛЕРЕНА В КОМПЛЕКСНОЙ  
ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

**Харьков – 2009**

**Научный руководитель:**

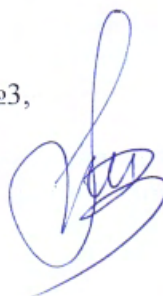
заслуженный деятель науки и техники Украины,

доктор медицинских наук, профессор

**В.Н. Хворостинка****Исполнители:**

И/о зав. кафедрой внутренней медицины №3,

доктор медицинских наук, доцент

**Л.В. Журавлева**

Кандидат медицинских наук, доцент

**О.И. Цивенко**

Кандидат медицинских наук, ассистент

**Е.М. Кривоносова**

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>АКТУАЛЬНОСТЬ.....</b>	<b>4</b>
<b>1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>7</b>
<b>2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ</b>	
2.1. Сравнительная характеристика влияния традиционной и предложенной терапии на клинические проявления язвенной болезни у обследованных больных.....	12
2.2. Показатели клинического анализа крови у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки под влиянием традиционной и предложенной терапии фуллереном.....	14
2.3. Состояние кислотообразующей функции желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при сочетании традиционной терапии с фуллереном.....	16
2.4. Эффективность влияния традиционной терапии в сочетании с фуллереном на эндоскопические критерии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью.....	18
2.5. Исследование геликобактерной инфекции у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при применении традиционной терапии в сочетании с фуллереном.....	20
2.6. Состояние перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при сочетании традиционной терапии с фуллереном.....	22
2.7. Состояние белкового обмена у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при применении традиционной терапии в сочетании с фуллереном.....	25
2.8. Состояние иммунной защиты у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при сочетании традиционной терапии с фуллереном.....	27
<b>3. ВЫВОДЫ .....</b>	<b>31</b>
<b>4. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>32</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....</b>	<b>33</b>

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Язвенная болезнь (ЯБ) является важнейшей проблемой здравоохранения [3, 8, 9, 18, 19, 22, 33]. Она относится к наиболее распространенным заболеваниям, поражает людей молодого и среднего возраста, часто обуславливая временную, а нередко и стойкую потерю трудоспособности. Хотя многие вопросы этиологии и патогенеза ЯБ и остаются нераскрытыми, в последние годы получены новые данные во многом объясняющие механизмы заболевания. Огромное значение имело открытие в 1983 году нового вида бактерий - *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Многочисленные исследования доказали участие *H. pylori* в генезе ЯБ, особенно при ЯБ двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), расшифрованы механизмы ulcerогенного действия геликобактерной инфекции [3, 17, 19, 36, 37, 40]. Трудями многочисленных авторов убедительно доказано, что ЯБДПК сопровождается угнетением как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы [3, 18, 23, 28, 30]. Снижение местной иммунной защиты повышает восприимчивость к действию *H. pylori*, имеющего идентичную нормальной слизистой антигенность. Эта особенность индуцирует аутоиммунные процессы, приводящие как к гибели *H. pylori*, так и повреждению слизистой оболочки. Таким образом, возникает ситуация “аллотрансплантат против хозяина”. Тканевая гипоксия, развивающаяся как результат аутоиммунного воспаления, сопровождается активацией системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижением функционального состояния антиоксидантной защиты (АОЗ) [4, 7, 10, 14, 21]. Возможно, что ulcerогенез ДПК возникает и проявляется дуоденальными язвами именно под влиянием этих процессов.

Установленная связь *H. pylori* с ЯБ позволила по-новому подойти к лечению и профилактике данного заболевания. Традиционное лечение ЯБДПК направлено на элиминацию *H. pylori* [1, 6, 11, 27, 31, 38, 39]. Однако, учитывая наличие других факторов, кроме *H. pylori*, участвующих в развитии заболевания, даже полная эрадикация данного микроорганизма не решает всей проблемы лечения ЯБ. Сохраняют свое значение медикаментозные средства,

воздействующие на различные патогенетические звенья заболевания. При этом практически неразработанным остается вопрос коррекции процессов ПОЛ и иммунной защиты у данного контингента больных.

Биологически активная добавка (БАД) фуллерен, прошедшая доклиническое исследование, показала отсутствие острой и субхронической токсичности при ее применении [26, 32, 34, 35]. Также были выявлены ряд специфических активностей фуллерена в экспериментах на животных, в том числе противовоспалительная, противоязвенная, регенеративная, мембраностабилизирующая, адаптогенная, что может послужить основой для выработки новой терапевтической стратегии при применении традиционной терапии ЯБ в сочетании с фуллереном. Возможно, указанное направление лечения больных ЯБ может улучшить эффективность терапии данной категории больных.

**Цель исследования.** Оптимизация лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при применении традиционной терапии в сочетании с фуллереном.

**Основные задачи исследования.**

1. Установить влияние сочетанного лечения фуллереном на клинические проявления ЯБДПК.
2. Изучить показатели клинического анализа крови у обследованных больных ЯБ под влиянием предложенной терапии фуллереном в сравнении с традиционной терапией.
3. Изучить состояние кислотообразующей функции желудка у больных ЯБДПК при применении традиционного лечения в сочетании с фуллереном.
4. Определить эндоскопические критерии состояния слизистой оболочки ДПК с последующей биопсией слизистой у больных ЯБДПК при применении предложенной терапии фуллереном.
5. Установить степень эрадикации геликобактерной инфекции у больных ЯБДПК при применении сочетанного лечения фуллереном.

6. Изучить эффективность влияния лечения фуллереном в сочетании с традиционной терапией на состояние системы ПОЛ и АОЗ у больных ЯБДПК.

7. Определить состояние белкового обмена у больных ЯБДПК при применении традиционной терапии в сочетании с фуллереном.

8. Установить состояние иммунной системы у больных ЯБДПК при применении предложенной терапии фуллереном.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 1.1. Клиническая характеристика обследованных больных

Было обследовано 40 пациентов, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении КУОЗ «ОКБ-ЦЭМП и МК» г. Харькова, являющемся базой кафедры внутренней медицины №3 ХНМУ.

У всех пациентов была диагностирована ЯБДПК. Впоследствии больные были подразделены на две клинические группы в зависимости от метода лечения. 1-я группа (20 человек) – пациенты, принимающие традиционную терапию, 2-я группа (20 больных) – принимающие предложенную терапию (сочетающую традиционную с БАД фуллерен). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Диагноз ЯБДПК формулировался согласно унифицированной клинико-статистической классификации заболеваний органов пищеварения (Киев, 2004 г.). Постановка и верификация диагноза базировалась на результатах комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования согласно приказу МОЗ Украины № 271 от 13.06.2005 г., включающего исследование кислотообразующей функции желудка (интрагастральная рН-метрия), фиброгастродуоденоскопию с биопсией слизистой оболочки ДПК и определением степени обсемененности *H. pylori*. Все исследуемые параметры определялись в течение 14 дней в динамике лечения.

Все обследованные пациенты были в возрасте от 19 до 68 лет. Преобладали лица женского пола в возрастном периоде от 19 до 44 лет – 29 человек (73%).

Все обследованные больные имели клинические характеристики, которые можно считать проявлениями абдоминально-болевого, диспепсического, дискинетического и астено-вегетативного синдромов.

Основным синдромом у больных ЯБДПК (в 100% случаев) был абдоминально-болевым, характеризующийся ноющими, тупыми болями в эпигастрии и/или в правом подреберье умеренной или выраженной интенсивности. Боли имели четкую взаимосвязь с приемом пищи: возникали натощак. Болевой синдром носил стойкий, упорный характер. После однократного или в течение нескольких дней приема противоязвенной терапии боли исчезали и вновь возобновлялись после прекращения приема препаратов.

Больные ЯБДПК предъявляли жалобы на чувство тяжести и переполнения желудка после еды (73%), отрыжку воздухом, кислым содержимым. Больше половины больных (78%) беспокоила изжога, иногда больные отмечали неприятный привкус во рту, вздутие живота, урчание, тошноту, рвоту. Многих больных (56%) диспептические явления беспокоили постоянно, усиливаясь после погрешности в питании (обильная еда, острая, копченая пища). Некоторые больные (5%) отмечали усиление симптомов диспепсии при эмоциональных перегрузках. У 73 % пациентов наблюдались косвенные признаки гастроэзофагального и дуоденогастрального рефлюксов.

Астено-вегетативные расстройства у больных ЯБДПК (98%) носили функциональный характер. Больные предъявляли жалобы на общую слабость, быструю утомляемость, снижение работоспособности, головные боли, повышенную раздражительность и лабильность настроения.

С целью уточнения диагноза ЯБДПК всем больным проводилось комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование.

## 2.2. Методы обследования больных

Для достижения цели и решения поставленных задач были проведены клиничко-лабораторные и инструментальные методы исследования, включающие изучение показателей клиничческого анализа крови, определение кислотообразующей функции желудка, эндоскопическое исследование ДПК с прицельной биопсией слизистой оболочки ДПК и последующим определением степени обсемененности *H. pylori*, а также изучение показателей белкового обмена, системы ПОЛ и АОЗ, иммунного статуса у пациентов с ЯБДПК в



динамике традиционной и предложенной терапии, позволяющие судить о функциональном состоянии ДПК у данных больных.

У обследованных больных применялся метод базальной топографической внутрижелудочной рН-метрии с применением специальных зондов ПЭ-рН-2 [12, 20, 29]. В соответствии с выявленными показателями кислотообразующую функцию желудка характеризовали как гипо-, нормо- и гиперацидную. Результаты регистрировались на ацидогастрографе АГ 1Д-01.

Всем пациентам проводили фиброгастродуоденоскопию с помощью гибкого фиброгастроскопа “ГД-Б-БО-4” фирмы “ЛОМО” с последующей прицельной биопсией слизистой желудка и ДПК [5, 25]. В процессе исследования проводили макроскопическую оценку состояния слизистой оболочки пищевода, желудка и ДПК в соответствии с критериями Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (2000 г.).

Для получения достоверных результатов биопсия производилась с 3–4 участков слизистой (дно, тело, анtrum, пилорический канал желудка и луковица ДПК). Биоптаты фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине после спиртовой проводки и заливали в парафин. Срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали по Романовскому–Гимзе (идентификация *H. pylori*). Количество микробных тел в биоптате подсчитывали под иммерсионным микроскопом в 30 полях зрения [17]. Оценка проводилась по следующим критериям: 0 – бактерии в препарате отсутствуют, 1 – слабая обсемененность (до 20 микробных тел в поле зрения), 2 – умеренная обсемененность (от 20 до 50 микробных тел в поле зрения), 3 – выраженная обсемененность (свыше 50 микробных тел в поле зрения).

Для оценки ПОЛ применялся метод учета биохемилюминесценции сыворотки крови, основанный на регистрации электромагнитных излучений оптического диапазона с помощью хемилюминометра ХЛМ1Ц-01 [10]. Определяли следующие показатели: СХЛ, ХЛ  $Fe^{2+}$ , (светосумма и вспышка) и ХЛ  $H_2O_2$ , (светосумма и вспышка). Состояние антиоксидантной системы защиты оценивали по пероксидазной активности согласно методике Т.П.

Попова, Л.П. Нейковой и по определению каталазы в крови по методике Баха [24]. С целью определения SH-групп белка и небелковых соединений был использован фотоколориметрический ультрамикрометод количественного определения по В.Ф. Фоломееву.

Определяли состояние белкового обмена у обследованных больных – уровень общего белка сыворотки крови (биуретовая реакция), белковых фракций сыворотки крови (методом электрофореза на бумаге) [2, 13].

Для определения количества Т- и В-лимфоцитов и субпопуляций Т-лимфоцитов проводили реакцию непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител. С помощью моноклональных антител ЛТ-1 (ОКТ-1) выявляли антигены (CD5), характерные для популяции Т-лимфоцитов; с помощью антител ЛТ-4 (ОКТ-4) – антигенные маркеры субпопуляции Т-хелперов/индукторов (CD4), с помощью ЛТ-8 (ОКТ-8) – маркеры Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов (CD8). Моноклональные антитела 3F3 применяли для выявления поверхностных мембранных антигенов В-лимфоцитов. Определение иммуноглобулинов производили методом в модификации Манчини, с помощью аппарата «Реагент».

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием параметрических (производные величины относительные и средние, оценка вероятности с помощью t-критерия Стьюдента) методов [16]. В работе использован пакет программ, адаптированных для медико-биологических исследований [15].

Все больные ЯБДПК были подразделены на две группы: 1-я группа (20 человек) – пациенты, принимающие традиционную терапию, 2-я группа (20 больных) – пациенты, принимающие предложенную терапию.

Традиционная терапия ЯБДПК включала наряду с индивидуальной диетой комплекс «тройной» антигеликобактерной терапии (в Нр-позитивных случаях) в течение 7 дней: рабепразол (париет) – 40 мг в сутки, амоксициллин – 1000 мг 2 раза в день, кларитромицин – 500 мг 2 раза в день с последующим применением антисекреторных препаратов в течение двух недель. При Нр-

негативных язвах основной стратегией лечения было назначение рабепразола в течение 3–4 недель.

Предложенная терапия ЯБДПК включала в себя применение дополнительно к традиционной терапии БАД фуллерен – по 50 мл за 15-20 мин. до еды 3 раза в сутки в первые 3 дня, 2 раза в сутки, следующие 3 дня, 1 раз в сутки на протяжении следующих 15 дней.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 2.1. Сравнительная характеристика влияния традиционной и предложенной терапии на клинические проявления язвенной болезни у обследованных больных

Таблица 2.1

Частота встречаемости основных клинических синдромов у больных ЯБДПК в динамике лечения

Клинические синдромы	Группы обследованных больных					
	ЯБДПК до лечения, n=40		1-я (традиционная терапия), n=20		2-я (сочетанная с фуллереном терапия), n=20	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Абдоминально-болевой	40	100	3	15	-	-
Диспепсический	31	78	3	15	-	-
Дискинетический	29	73	3	15	1	5
Астено-вегетативный	39	98	4	20	1	5

При анализе клинических показателей у обследованных больных 1-й группы, получавших традиционную терапию, отмечалось субъективное улучшение и тенденция к нормализации объективных данных в виде уменьшения степени выраженности абдоминально-болевого (85%), диспепсического (85%), дискинетического (85%) и астено-вегетативного (80%) синдромов к 7-8-м суткам пребывания в стационаре (табл. 2.1).

Предложенный способ лечения, применяемый во 2-й группе больных ЯБДПК, давал отчетливый положительный эффект: абдоминально-болевой (100%), диспепсический (100%), дискинетический (95%) и астено-вегетативный (95%) синдромы

устранялись уже к 5-7-м суткам от начала терапии.

В общем случае применение фуллерена оказывало дополнительное к общепринятой терапии оптимизирующее влияние на течение воспалительного процесса. Улучшение клинической симптоматики у больных ЯБДПК на фоне различных вариантов лечения было закономерным результатом. Применение фуллерена способствовало быстрой и окончательной эволюции всего комплекса клинических проявлений дуоденальных язв. Возможно, это было связано с активацией естественных саногенетических механизмов у пациентов основной группы. Следовательно, применение сочетанной терапии фуллереном оказывало более быстрое и выраженное действие на положительную динамику клинических проявлений у больных ЯБДПК, нежели традиционное лечение.

## 2.2. Показатели клинического анализа крови у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки под влиянием традиционной и предложенной терапии фуллереном

Таблица 2.2

Показатели клинического анализа крови у обследованных больных

Показатель	Группы обследованных больных			
	контрольная, п=20	ЯБДПК до лечения, п=40	1-я (традицион ная терапия), п=20	2-я (сочетанная с фуллереном терапия), п=20
Гемоглобин, г/л	129,7±5,3	127,6±3,3*	129,5±5,1	129,6±5,1*/**
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,1±0,2	3,9±0,1*	3,95±0,2	4,0±0,1*/**
ЦП	0,91±0,02	0,85±0,01*	0,89±0,02	0,91±0,01*/**
СОЭ, мм/ч	6,2±0,2	17,1±0,1*	15,1±0,1	10,2±0,2*/**
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,7±0,8	11,1±0,7*	10,2±0,7	7,2±0,6*/**
Палочкоядерные, %	4,8±0,5	7,1±0,4*	6,2±0,4	5,1±0,4*/**
Сегментоядерные, %	51,2±1,3	71,4±1,1*	65,0±1,3	55,4±1,2*/**
Эозинофилы, %	0,6±0,2	0,8±0,1*	0,8±0,1	0,6±0,1*/**
Лимфоциты, %	21,4±1,1	38,1±1,0*	31,2±1,1	22,5±1,1*/**
Моноциты, %	3,6±0,5	4,1±0,4*	4,0±0,5	3,7±0,5*/**
Базофилы, %	0,2±0,2	0,4±0,1*	0,4±0,2	0,3±0,1*/**

Примечание.  $p < 0,05$ ; \* достоверно в сравнении с контролем;

\*\* при сравнении идентичных показателей у больных 1-й и 2-й групп.

У 6 больных (15%) ЯБДПК наблюдалась склонность к лейкоцитозу и ускоренной СОЭ, что отражало наличие воспалительных процессов в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны у данного контингента больных. Указанные изменения гемограммы могли быть проявлением иммунно-воспалительных процессов, а также служить маркерами эндогенной интоксикации. Под

влиянием проводимого лечения у больных 1-й группы наблюдалась тенденция к уменьшению признаков воспаления к 7-м суткам пребывания в стационаре. У пациентов 2-й группы, получавших традиционную терапию в сочетании с фуллереном, признаки воспалительного процесса в клиническом анализе крови отсутствовали уже к 5-м суткам лечения. Необходимо отметить, что позитивная динамика показателей гемограммы у пациентов 2-й группы была обусловлена выраженным иммуностропным эффектом фуллерена, а также демонстрировала отсутствие токсического влияния на систему кроветворения.

Таким образом, дополнительное к традиционной терапии больных ЯБДПК назначение фуллерена оказывало положительное влияние на показатели клинического анализа крови, что можно объяснить мощным противовоспалительным и иммуностропным влиянием этого медикаментозного средства.

### 2.3. Состояние кислотообразующей функции желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки под влиянием традиционной терапии в сочетании с фуллереном

Таблица 2.3

Показатели рН в базальном интермедиальном отделе желудка у обследованных больных

Группа больных	Уровень базального пристеночного рН					
	гиперацидность		нормоацидность		гипоацидность	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЯБДПК до лечения, n=40	36	90	-	-	4	10
1-я (традиционная терапия), n=20	3	15	18	90	2	10
2-я (сочетанная с фуллереном терапия), n=20	-	-	20	100	-	-

Практически у всех обследованных больных ЯБДПК доминировали процессы повышенной секреции ( $pH=1,21\pm 0,1$ ), приводящие к гиперацидности и ulcerogenezу.

На 10-й день проводимого лечения в 1-й группе больных, получавших традиционную терапию, нормаацидность наблюдалась у 18 больных, что составило 90%. У пациентов 2-й группы, получавших сочетанную терапию фуллереном, состояние кислотообразования нормализовалось у 100% пациентов.

Можно предположить, что назначение препарата фуллерен оказывало комплексное положительное влияние на состояние гастродуоденальной системы, реализующееся на клеточном и субклеточном уровнях. Восстановление функционирования обкладочных клеток демонстрировало включение генетически детерминированной программы репаративной регенерации, восстанавливающей морфо-функциональное единство и структурную полноценность органов системы пищеварения. По-видимому, фуллерен обладает мощными регенераторными, ранозаживляющими и бактерицидными свойствами. Помимо этого можно предположить наличие



системных эффектов применения фуллерена, реализующих свое влияние через обеспечение оптимальных механизмов нейровегетативной регуляции секреторной функции желудка.

Исследование кислотообразующей функции желудка у больных ЯБДПК в динамике различных схем лечения свидетельствует о том, что у пациентов 2-й группы, получающих в комплексной терапии фуллерен, отмечается более выраженная нормализация кислотообразования, нежели у больных 1-й группы, получающих традиционное лечение. Таким образом, назначение фуллерена было патогенетически обусловленным и высокоэффективным методом коррекции кислотообразующей функции желудка у больных ЯБДПК.

## 2.4. Эффективность влияния сочетанной традиционной терапии с фуллереном на эндоскопические критерии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью

При эндоскопии ДПК больных ЯБДПК было установлено наличие изменений по типу поверхностного дуоденита в сочетании с единичными язвами в луковице ДПК (табл. 2.4).

Таблица 2.4

Показатели дуоденоскопического исследования у обследованных больных

Изменения слизистой оболочки ДПК	Группы обследованных больных					
	ЯБДПК до лечения, n=40		1-я, n=20		2-я, n=20	
	абс.	%	Абс.	%	абс.	%
Дуоденопатия:						
эритематозная (гиперемия)	20	50	7	35	-	-
эрозивная	–	–	–	–	-	-
геморрагическая	–	–	–	–	-	-
застойная	10	25	2	10	-	-
Поверхностный дуоденит	21	53	-	1	-	5
Эрозии луковицы ДПК	–	–	–	–	-	-
Единичные язвы в луковице ДПК в:						
- фибриновой фазе	32	80	2	10	-	-
- фазе грануляций	7	18	18	90	15	75
- фазе рубца	1	3	-	-	5	25

Примечание. 1-я группа – больные, принимающие традиционную терапию; 2-я группа – больные, принимающие сочетанную терапию фуллереном

Язвы локализовались на передней, задней, нижней, передневерхней и передненижней стенках луковицы ДПК приблизительно в одинаковом

количестве наблюдений в обеих группах. При этом в фибриновой фазе были 32 (80%) язвы у больных ЯБДПК. Размеры их колебались от 0,5 до 1,0 см. В шести случаях (15%) язвы были в фазе ранних грануляций, в одном случае (3%) – в фазе зрелых грануляций и в одном наблюдении (3%) – в фазе красного звездчатого рубца.

Через 14 дней под влиянием традиционной терапии в 1-й группе больных ЯБДПК наблюдалось уменьшение воспалительных процессов в слизистой оболочке ДПК у 13 больных, что составило 65%, застойных процессов и ускорения процессов грануляций у 18 пациентов, что составило 90%.

Во 2-й группе больных ЯБДПК при применении сочетанной терапии фуллереном отсутствие воспалительных процессов в слизистой оболочке ДПК наблюдалось практически у всех обследованных (19 больных), что составило 95%, застойных процессов у 100% пациентов, ускорение процессов грануляций и рубцевания у всего контингента больных.

Проведенные исследования позволяют считать, что назначение фуллерена обеспечивало процесс быстрой и полноценной регенерации в зоне язвы. Указанный эффект был обусловлен как оптимизацией микроциркуляции и восстановлением тканевого метаболизма, так и улучшением процессов иммунного надзора за пролиферацией клеток. Стабильность обменно-метаболических процессов, приводящих к полноценному заживлению язв была также взаимосвязана с активацией естественных дезинтоксикационных и дренажных систем организма (прежде всего, слизистой желудочно-кишечного тракта), уменьшением активности и полным завершением воспалительного процесса. Таким образом, было установлено наличие противовоспалительных и регенераторных свойств фуллерена, проявляющихся в кооперации иммунных, метаболических и микроциркуляторных реакций организма, направленных на заживление дуоденальных язв.

## 2.5. Исследование геликобактерной инфекции у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при применении традиционной терапии в сочетании с фуллереном

*H. pylori* был обнаружен у большинства обследованных пациентов ЯБДПК (табл. 2.5).

На 14-й день проводимого лечения под влиянием традиционной терапии практически у всех больных у больных 1-й группы наблюдалась эрадикация геликобактерной инфекции (90%). Однако у пациентов 2-й группы, дополнительно принимающих фуллерен, эрадикация *H. pylori* была обнаружена у 100% больных.

Таблица 2.5

Показатели гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки ДПК у обследованных больных

Степень выраженности <i>H. pylori</i>	Группы обследованных больных					
	ЯБДПК до лечения, n=40		1-я, n=20		2-я, n=20	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	2	5	18	90	20	1
1	5	13	2	10	-	-
2	13	33	-	-	-	-
3	20	50	-	-	-	-

Примечание. 1-я группа – больные, принимающие традиционную терапию; 2-я группа – больные, принимающие сочетанную терапию фуллереном

Таким образом, *H. pylori* изначально инфицирует клетки эпителия слизистой оболочки желудка и ДПК. Имея сходную с эпителиоцитами антигенность, микроорганизм формирует аутоиммунную реакцию к слизистой желудка и ДПК. По мере гибели вместе с эпителиоцитами *H. pylori* находится в слизи между складками слизистой оболочки или проникает в глубже лежащие ткани ДПК. Это способствует процессам ульцерогенеза. Поэтому обсемененность слизистой оболочки желудка и ДПК определяет тяжесть поражения пациентов с ЯБДПК.

Фуллерен обладал выраженной антимикробной активностью в

отношении *H. pylori* у пациентов основной группы. Можно предположить его прямые бактерицидные свойства, а также стимулирующее влияние на функцию макрофагов. Поскольку одной из основных проблем антибактериальной терапии является полихимиорезистентность микроорганизмов, то можно предположить, что фуллерен способен разрушать защитные структурные барьеры и способствует активизации фагоцитарной реакции. Помимо этого, назначение фуллерена повышает чувствительность *H. pylori* к традиционному лечению. Наиболее значимым эффектом фуллерена у больных с ЯБДПК можно считать оптимизацию эрадикационной терапии.

## 2.6. Состояние перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при применении традиционной терапии в сочетании с фуллереном

Проведенные исследования позволили выявить значительные различия показателей ПОЛ и АОЗ у обследованного контингента под влиянием различных схем лечения (табл. 2.6, 2.7).

Исследования антиокислительного состояния сыворотки крови методом биохемилюминесценции показали снижение антиокислительного потенциала сыворотки крови у больных ЯБДПК по сравнению с контрольной группой. Тканевая гипоксия как неотъемлемая часть патогенеза ЯБ, приводила к повреждающему воздействию продуктов ПОЛ на слизистую оболочку ДПК. Декомпенсация адаптационно-гомеостатических реакций со стороны АОЗ проявлялась в атрофических процессах на фоне хронического воспаления, а затем и возникновением язвенных дефектов.

Таблица 2.6

Показатели биохемилюминесценции у больных ЯБДПК в динамике лечения

Группы обследованных больных				
Показатель	контрольная, n=20	ЯБДПК до лечения, n=40	1-я (традицион ная терапия), n=20	2-я (сочетанная с фуллереном терапия), n=20
СХЛ, имп/с	28±2	85 ± 2*	61 ± 4	29 ± 2*/**
ХЛ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , имп/с, вспышка	2970±50	4560±80*	3720±70	2988±65*/**
ХЛ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , имп/с, светосумма	1176±30	2030 ± 50*	1630 ± 50	1195 ± 40*/**
ХЛ Fe <sup>2+</sup> , имп/с, вспышка	606±18	820 ± 14*	760 ± 25	614 ± 20*/**
ХЛ Fe <sup>2+</sup> , имп/с, светосумма	91±4	195 ± 8*	150 ± 9	95 ± 5*/**

Примечание.  $p < 0,05$ ; \*различия статистически достоверны по сравнению с контрольной группой. \*\*при сравнении идентичных показателей у больных 1-й и 2-й групп.

Таблица 2.7

Показатели АОЗ ( $M \pm m$ ) у больных ЯБДПК в динамике лечения

Показатель	Группы обследованных больных			
	контроль ная, n=20	ЯБДПК до лечения, n=40	1-я (традицион ная терапия), n=20	2-я (сочетанная с фуллереном терапия), n=20
Пероксидаза, мкмоль/мин×л	282,0±5,41	227,7 ± 3,22*	253,0 ± 0,82	255,0±3,17*/**
Каталаза, мг	16,5±0,34	13,3 ± 0,18*	15,1 ± 0,17	15,4 ± 0,17*/**
SH-группы общие, ммоль/л	2,43±0,05	1,21 ± 0,11*	2,18 ± 0,15	2,27 ± 0,14*/**
Небелковые SH- группы, ммоль/л	0,85±0,02	0,51 ± 0,05*	0,68 ± 0,06	0,77 ± 0,06*/**
Белковые SH- группы, ммоль/л	1,56±0,06	0,70 ± 0,05*	1,45 ± 0,09	1,59 ± 0,08*/**

Примечание.  $p < 0,05$ ; \* достоверно в сравнении с контролем;

\*\* при сравнении идентичных показателей у больных 1-й и 2-й групп.

Концентрация продуктов ПОЛ в сыворотке крови достоверно отличалась под влиянием лечения от начальных значений только во 2-й группе (табл. 2.6). Возможно, что предложенный метод лечения способствует уменьшению активности ПОЛ в сыворотке крови благодаря мощному антиоксидантному эффекту фуллерена, выражающемуся в увеличении активности окислительно-восстановительных процессов.

Концентрация пероксидазы и каталазы под влиянием различных схем лечения достоверно различалась между группами больных ЯБДПК. Следовательно, антиоксидантные ферменты являются самым мобильным звеном защиты от оксидативного стресса при ЯБДПК. Повышение активности этих ферментов стимулирует репаративные процессы, необходимые для обеспечения функциональной целостности организма. Концентрация SH-групп и их фракций достоверно возрастала в группах, имея достоверные различия уровня небелковых сульфгидрильных соединений между группами.

Поэтому комплексное лечение больных ЯБДПК фуллереном во 2-й группе было более эффективным методом коррекции оксидантного статуса, чем традиционная терапия. Антиоксидантная активность фуллерена была

обусловлена торможением генерации реактивных форм кислорода (синглетного кислорода и супероксидрадикала) потому, что прочная гидратная оболочка не позволяла молекуле кислорода фиксироваться на поверхности наносомы. Это обеспечивало стабильность водосодержащих структур клеток и клеточного обмена. Фуллерен проявлял «разумную» и долговременную антиоксидантную активность за счет регуляции уровня свободных радикалов в очаге воспаления. В этой особенности состоит отличие фуллерена от других известных антиоксидантов.

Исследованиями была установлена активация системы ПОЛ и угнетения АОЗ у больных ЯБДПК. Под влиянием проведенного лечения отмечено более выраженное улучшение антиоксидантных процессов у больных ЯБДПК, получавших сочетанное лечение фуллереном. Поскольку состояние ПОЛ и АОЗ – одно из ключевых звеньев гомеостаза организма человека, были выявлены значительные возможности применения фуллерена у данного контингента больных.



## 2.7. Состояние белкового обмена у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при применении традиционной терапии в сочетании с фуллереном

Показатели белкового обмена у обследованных больных свидетельствовали о различиях в его состоянии у больных ЯБДПК до лечения по сравнению с контрольной группой и между 1-й и 2-й клиническими группами (табл. 2.8).

Таблица 2.8

Показатель	Показатели белкового ( $M \pm m$ ) у больных ЯБДПК в динамике лечения			
	Группы обследованных			
	контроль ная, n=20	ЯБДПК до лечения, n=40	1-я (традицион ная терапия), n=20	2-я (сочетанная с фуллереном терапия), n=20
Общий белок, г/л	69,5 ± 1,75	62,8 ± 1,15*	64,3 ± 0,44	65,7 ± 0,42*/**
Альбумины, %	57,5 ± 0,52	53,6 ± 0,62*	55,8 ± 0,36	56,0 ± 0,41*/**
Глобулины, %:				
альфа-1	5,24 ± 0,12	5,72 ± 0,15*	5,48 ± 0,14	5,32 ± 0,28*/**
альфа-2	9,39 ± 0,15	9,44 ± 0,27*	9,42 ± 0,25	9,40 ± 0,36*/**
бета	12,0 ± 0,18	13,0 ± 0,34*	12,5 ± 0,31	11,7 ± 0,28*/**
гамма	15,8 ± 0,33	18,3 ± 0,35*	16,9 ± 0,22	15,2 ± 0,28*/**

Примечание.  $p < 0,05$ ; \*достоверно в сравнении с контролем;

\*\*при сравнении идентичных показателей у больных 1-й и 2-й групп.

Уровень общего белка был пониженным у всех субъектов ЯБДПК по сравнению с контролем. При этом отличия заключались в изменениях содержания альбуминовой и гамма-глобулиновой фракции белкового спектра крови обследованных больных. Уменьшение концентрации альбуминов в проведенном исследовании можно объяснить нарушением всасывания аминокислот, вторичными изменениями синтеза белков в печени. Повышение гамма-глобулиновой фракции можно рассматривать как результат воспалительных изменений слизистой оболочки ДПК у обследованных больных.

Достоверное улучшение показателей белкового обмена было зарегистрировано как на фоне традиционной, так и предложенной нами комплексной терапии (табл. 2.8). Позитивные сдвиги в протеинограмме отмечались в 1-й группе лишь к концу 2-й недели, а во 2-й группе в конце 1-й или начале 2-й недели лечения. Наряду с этим удалось добиться более выраженного улучшения обмена белков во 2-й группе за счет повышения концентрации общего белка, альбуминов и снижения уровня гамма-глобулинов, чем у больных ЯБДПК, получавших традиционную терапию.

По-видимому, фуллерен не только обеспечивает повышение метаболического потенциала организма за счет улучшение всасывания аминокислот в ДПК, но и восстанавливает функциональные свойства гепатоцитов. Возрастание уровня общего белка и нормализация фракционного состава у пациентов 2-й группы была обусловлена также и защитой от протеолитической «атаки» на фоне воспалительного процесса. Последнее еще раз подтверждает мощный антиоксидатный потенциал фуллерена.

## 2.8. Состояние иммунной защиты у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки при применении традиционной терапии в сочетании с фуллереном

В ходе проведенных иммунологических исследований были выявлены значительные различия показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета обследованного контингента под влиянием различных схем лечения (табл. 2.9).

Таблица 2.9  
Показатели клеточного и гуморального иммунитета ( $M \pm m$ ) у больных ЯБДПК в динамике лечения

Показатель	Группы обследованных больных			
	контроль ная, n=20	ЯБДПК до лечения, n=40	1-я (традиционная терапия), n=20	2-я (сочетанная с фуллереном терапия), n=20
Т-лимфоциты (СД3), %	68,0±2,72	56,5 ± 0,93*	65,7 ± 0,72	66,8 ± 0,42*/**
В-лимфоциты (СД22), %	8,0±0,5	6,62 ± 0,20*	7,32 ± 0,22	7,75 ± 0,23*/**
О-лимфоциты (НК-клетки- СД16), %	12,0±1,0	36,8 ± 1,14*	26,7 ± 0,70	25,4 ± 0,45*/**
Т-хелперы (СД4), %	39,0±1,83	46,4 ± 0,58*	42,3 ± 0,44	41,7 ± 0,43*/**
Т-супрессоры (СД8), %	23,0±0,94	18,3 ± 0,37*	19,8 ± 0,33	21,9 ± 0,32*/**
Т-хелперы/ Т-супрессоры	1,68±0,13	2,53 ± 0,15*	2,14 ± 0,12	1,90 ± 0,10*/**
Ig, мг/мл				
А	1,9±0,16	2,82 ± 0,18*	2,52 ± 0,11	2,38 ± 0,12*/**
G	11,7±0,36	17,7 ± 0,43*	15,3 ± 0,33	14,2 ± 0,31*/**
М	1,25±0,12	2,05 ± 0,15*	1,48 ± 0,12	1,41 ± 0,11*/**

Примечание.  $p < 0,05$ ; \* достоверно в сравнении с контролем;  
\*\* при сравнении идентичных показателей у больных 1-й и 2-й групп.

Количество Т-лимфоцитов достоверно отличалось у больных ЯБДПК по сравнению с контрольной группой. Этот факт свидетельствует об угнетении Т-клеточного звена иммунитета, особенно выраженное у больных ЯБДПК.

Ослабление иммунного надзора могло быть связано с активацией процессов ПОЛ, повреждением мембран иммуноцитов, а также иммуносупрессорным влиянием продуктов распада структурных белков на фоне тканевой гипоксии. Было отмечено статистически достоверное возрастание количества Т-хелперов у всех обследованных пациентов с ЯБДПК по сравнению с контрольной группой. Одновременно зарегистрировано достоверное снижение Т-супрессоров. Это приводило к возрастанию значений иммунорегуляторного индекса (Т-хелперы/Т-супрессоры) у обследованных больных (табл. 2.9). Кроме того, было установлено повышение концентрации иммуноглобулинов классов А, G и М у всех обследованных больных ЯБДПК по сравнению с контролем, что отражало активацию гуморального иммунитета.

Под влиянием проводимого лечения уменьшение количества Т-хелперов и возрастание Т-супрессоров, наиболее выраженное во 2-й группе больных, приводило к достоверному уменьшению иммунорегуляторного индекса по сравнению с больными ЯБДПК 1-й группы (табл. 2.9). Этот факт демонстрирует повышение активности пролиферативных процессов на фоне снижения аутоиммунной агрессии и улучшение распознавания собственных антигенных детерминант организма больных. Содержание Т-лимфоцитов и НК-клеток достоверно изменялось у всех пациентов. Следовательно, у всех пациентов был зарегистрирован определенный противовоспалительный эффект терапии. В противоположность этому выраженное изменение уровня В-лимфоцитов было отмечено лишь во 2-й группе на фоне предложенной терапии фуллереном, что можно объяснить уменьшением аутоиммунной агрессии. Можно полагать, что кроме элиминации антигена инфекционной природы также происходило повышение собственной иммунореактивности больных ЯБДПК на фоне применения фуллерена.

Со стороны гуморального звена иммунитета у больных 2-й группы было зарегистрировано достоверное уменьшение концентрации иммуноглобулинов классов А, G и М. Концентрация IgG достоверно уменьшилась также только во 2-й группе больных, что объясняется снижением активности инфекционного

процесса. Нормализация показателей клеточного иммунитета демонстрировала особенности иммуотропного эффекта фуллерена, обеспечивающего ликвидацию как общих, так и местных проявлений воспалительного процесса. Возможно предполагать позитивное влияние на состояние кишечного биотопа, принимающего участие через липид А и Купферовские клетки печени в пролиферации иммунных клеток. Обеспечение эффективной гуморальной иммунной защиты было связано как с завершением аутоиммунных реакций, так и восстановлением естественных барьерных свойств слизистой оболочки кишечника. По-видимому, последний эффект был взаимосвязан с восстановлением дренажных свойств слизистой на уровне гликокаликса.

Результаты комплексной терапии фуллереном больных ЯБДПК, приведенные в работе, позволяют думать о нескольких возможных путях иммунокоррекции.

Прежде всего, антигеликобактерная терапия сопровождалась уменьшением системной стимуляции аутоиммунных процессов. Помимо этого, иммуотропный эффект лечения фуллереном сопровождался повышением уровня иммунореактивности за счет возрастания содержания В-лимфоцитов и снижения НК-клеток. Противовоспалительный эффект лечения, сопровождавшийся угнетением синтеза простагландинов, также уменьшал активность НК-клеток. Можно считать, что снижение уровня Т-хелперов и возрастание уровня Т-супрессоров стимулировало репаративные процессы пролиферации эпителия слизистой ДПК. Изменение уровня иммуноглобулинов было связано с элиминацией *H. pylori*, уменьшением воспалительных явлений и нормализацией процессов распознавания собственных антигенов. То есть предложенный метод комплексной терапии фуллереном способствовал восстановлению идентификации клеток по типу «свой – чужой» и торможению аутоиммунной реакции «реципиент против хозяина».

Выявленные особенности позволяют считать, что предложенный комплекс сочетанной традиционной терапии с фуллереном значительно улучшает состояние иммунной системы у больных ЯБДПК. Таким образом,

примененная БАД фуллерен дополнительно к традиционной терапии является более эффективным комплексом лечения по сравнению с лечением, проводимым в группе сравнения.

## ВЫВОДЫ

1. Дополнительное к традиционной терапии назначение фуллерена способствует более быстрой ликвидации клинических проявлений абдоминально-болевого, диспепсического, дискинетического и астено-вегетативного синдромов у пациентов с ЯБДПК.
2. Применение фуллерена способствует нормализации показателей клинического анализа крови у больных ЯБДПК, что было связано с выраженным противовоспалительным эффектом лечения и отсутствием токсического влияния медикаментозного средства.
3. Включение БАД фуллерен в комплексное лечение больных ЯБДПК способствует восстановлению кислотообразующей функции желудка.
4. При эндоскопическом исследовании установлено быстрое и полноценное заживление язвенных дефектов на фоне применения фуллерена, что делает заявку на безрецидивный эффект терапии.
5. Назначение фуллерена повышает эффективность эрадикационной терапии за счет повышения чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам.
6. Фуллерен обладает значительными антиоксидантными особенностями, связанными с полным прекращением негативных свободнорадикальных процессов.
7. Нормализация показателей белкового обмена у больных ЯБДПК на фоне терапии фуллереном была обусловлена улучшением процессов всасывания аминокислот, функционального состояния гепатоцитов, торможением протеолитической «атаки».
8. Назначение БАД фуллерен в комплексе традиционного лечения больных ЯБДПК способствовало нормализации клеточного и гуморального звена иммунитета, что было связано с завершением воспалительного процесса, улучшением функционального состояния иммунных клеток и восстановлением барьерных свойств слизистой оболочки ЖКТ.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

БАД фуллерен, представляющая собой водный раствор гидратированного фуллерена С60, может быть рекомендована для применения в комплексной терапии больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки по следующей схеме: по 50 мл за 15-20 мин. до еды 3 раза в сутки в первые 3 дня, 2 раза в сутки – следующие 3 дня, 1 раз в сутки – на протяжении последующих 15 дней.

Целесообразно для стабилизации полученных результатов у данного контингента больных прибегать к пролонгированной терапии фуллереном на протяжении 2-х месяцев по 50 мл 1 раз в сутки.



## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

2. Бабак М.О., Фадєєнко Г.Д. Порівняльна ефективність потрійних схем антихелікобактерної терапії у хворих з виразкою дванадцятипалої кишки, асоційованою з резистентними штамми *Helicobacter pylori* // Сучасна гастроентерологія.- 2002.- № 1 (17).- С. 39-41.
3. Базарнова М.А., Морозова В.Т. Руководство по клинической лабораторной диагностике.- К.: Вища шк., 1986.- 143 с.
4. Баранская Е.К. Язвенная болезнь и инфекция *Helicobacter pylori* // Болезни органов пищеварения.- 2000.- № 1, Т. 2.- С. 8-14.
5. Барчук М.А., Прилепова І.А. Динаміка показників перекисного окислення ліпідів та ферментної ланки антирадикального захисту під впливом лікування пацієнтів з виразковою хворобою // Сучасна гастроентерологія.- 2002.- № 2 (8).- С. 59-61.
6. Васильев Ю.В. Эндоскопические методы исследования в гастроэнтерологии // Практикующий врач.- 1997.- № 10.- С. 32.
7. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П. Клинико-фармакоэкономическое обоснование модификации схем эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний // Эксперим. и клин. гастроэнтерология.- 2004.- № 2.- С. 16-19.
8. Дубинина Е.Е. Антиоксидантная система плазмы крови // Биохимический журнал.- 1992.- Т.64.- С. 3-15.
9. Звягинцева Т.Д., Ермолаев Д.Н. Изучение состояния иммунитета у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки на амбулаторном этапе // Сучасна гастроентерологія.- 2002.- № 3 (9).- С. 47-49.
10. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., Дахер Джордж М. Патогенетические механизмы липопероксидации и антирадикальной защиты в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Сучасна гастроентерологія.- 2002.- № 1 (7).- С. 49-52.

11. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. М., 2001.- 234 с.
12. Исаков В.А., Щербаков П.Л. Предложения по использованию рекомендаций второго Маастрихтского соглашения по эрадикации *Helicobacter pylori* // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.- 2002.- № 4.- С. 31-34.
13. Комаров Ф.И. Использование внутрижелудочной рН-метрии в клинической практике: Методические рекомендации для врачей. – М., 1996.- 55 с.
14. Лабораторные методы диагностики в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова, Л.Н. Делекторской, Р.П. Золотницкой и др. – М.: Медицина, 1987.- 368 с.
15. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.И. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях: Пособие для врачей. – М., 2001.- 112 с.
16. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000.- 320 с.
17. Минцер О.П., Угарова Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации: Учеб. пособие.- К.: Вища шк., 1991.- 271 с.
18. Минушкин О.Н., Васильева Н.Ю., Минаев В.И. Диагностическая ценность различных методов определения геликобактериоза у пациентов, страдающих язвенной болезнью и хроническим гастритом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.-1997.-№4.-С. 6-9.
19. Опарин А.Г., Опарин А.А. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клин. медицина.- 2002.- № 1.- С. 53-54.
20. Орзиев З.М. Зависимость частоты рецидивов дуоденальных язв от уровня инфицированности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* // Клин. медицина.- 2001.- № 4.- С. 35-36.

21. Охлобыстин А.В. Использование внутрижелудочной рН-метрии в клинической практике: Метод. рекомендации для врачей. М., 1996.- 57 с.
22. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / Под ред. акад. АМН Украины Ю.А. Зозули. К.: Чернобыльинтеринформ.- 1997.- Ч. 2.- 167 с.
23. Передерий В.Г., Ткач С.М., Григоренко А.А., Цветков А.В. Основные причины глобального изменения эпидемиологии хеликобактерной инфекции и зависимых от нее заболеваний // Сучасна гастроентерологія.- 2001.- № 2.- С. 3-5.
24. Покровский В.И. Иммунология инфекционного процесса. – М.: Медицина, 1994.- 305 с.
25. Попов Т.П., Нейкова Л.П. Метод определения пероксидазной активности крови // Гигиена и санитария.- 1991.- № 10.- С. 89-91.
26. Сиротенко А.С., Крилова О.О., Майкова Г.В. Особливості макроскопічних змін слизової оболонки езофагогастроуденальної зони при рецидивуючому перебігу виразкової хвороби дванадцятипалої кишки // Сучасна гастроентерологія.- 2005.- № 2 (22).- С. 63.
27. “Сравнительное Изучение Иммуногенных Свойств Водных Растворов Гидратированного Фуллерена C<sub>60</sub>”. Лаб. отчет ГНЦ ГП Института Иммунологии Минздрава РФ, Москва, 2004, 11 с.
28. Харченко Н.В., Барчук М.А. Сучасний підхід до проведення протигелікобактерної терапії у хворих на виразкову хворобу // Журн. практик. врача.- 2001.- № 3.- С. 24-28.
29. Хендерсон Д.М. Патофизиология органов пищеварения. М.: Бином, 1997.- 284 с.
30. Чернобровый В.Н. Преимущества, проблемы и перспективы внутрижелудочной рН-метрии // Клин. медицина.- 1989.- № 9.- С. 136-138.
31. Ющук Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г. Иммуниет при геликобактерной инфекции // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.- 2002.- № 3.- С. 37-45.

32. Bioxeda D., Bennejo F., Martin-De-Argila C. et al. Efficacy of quadruple therapy with pantoprazole, bismuth, tetracycline and metronidazole as rescue treatment for *Helicobacter pylori* infection // *Aliment Pharmacol. Ther.*- 2002.-Vol.16, № 7.- P. 1457-1460.
33. C. M. Sayes, J. D. Fortner, W. Guo, D. Lyon, A. M. Boyd, K. D. Ausman, Y. J. Tao, B. Sitharaman, L. J. Wilson, J. B. Hughes, J. L. West and V. L. Colvin. The Differential Cytotoxicity of Water-Soluble Fullerenes. *Nano. Lett*; 4(10) (2004) 1881-1887;
34. Chan F.K., Leung W.K. Peptic-ulcer disease // *Lancet.*- 2002.- Vol. 21, № 2.- P.933-941.
35. E. Oberdörster. Toxicity of nC<sub>60</sub> fullerenes to two aquatic species: *Daphnia* and largemouth bass. The 227th ACS National Meeting, Anaheim, CA, March 28-April 1, 2004, Abs. IEC 21.
36. I.C. Wang, L.A. Tai, D.D. Lee, P.P. Kanakamma, C.K. Shen, T.Y. Luh, C.H. Cheng, K.C. Hwang. C<sub>60</sub> and Water-Soluble Fullerene Derivatives as Antioxidants Against Radical-Initiated Lipid Peroxidation. *J. Med. Chem.*, 42 (1999) 4614-4620.
37. Israel D.A., Peek R.M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation // *Aliment Pharmacol. Ther.* -2001.- Vol. 15, № 4.- P. 1271-1290.
38. Itoh T., Seno H., Kita T. et al. The response to *Helicobacter pylori* differs between patients with gastric ulcer and duodenal ulcer // *Scand. J. Gastroenterol.*- 2005.- Vol. 40, № 6.- P. 641-647.
39. Kountouras J., Boura P., Lygidakis N.J. Omeprazole and regulation of cytokine profile in *Helicobacter pylori*-infected patients with duodenal ulcer disease // *Hepatogastroenterology.*- 2000.- Vol. 47, № 1.- P. 1301-1304.
40. Malfertheiner P., Megraud F., O`Morain C. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2–2000 Consensus Report // *Aliment. Pharmacol. Ther.*- 2002.- Vol. 16, № 2.- P. 167-180.

41.Mc Daniel T.K., Dewalt K.C., Salama N.R., Falkow S. New approaches for validation of lethal phenotypes and genetic reversion in *Helicobacter pylori* // *Helicobacter*.- 2001.- Vol. 6, № 1.- P. 15-23.