

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЦИТОПРОТЕКТОРА РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ОБМІНУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ МОЛОДОГО ВІКУ З НЕЛІСОВАСТЕР PYLORI-НЕАСОЦІЙОВАНИМ СТАТУСОМ

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

gorodnytska.inesa@gmail.com

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) дедалі частіше визнається суттєвою проблемою здоров'я серед молодих пацієнтів. Цей стан, що проявляється закидом шлункового вмісту до стравоходу, здатний викликати низку симптомів, зокрема печію, відрижку та утруднення ковтання. Дане дослідження присвячене вивченню впливу комплексної терапії інгібітором протонної помпи (пантопразолу) та комплексу рослинних екстрактів і солей (дієтичної добавки «Гастротоп»), на систему оксиду азоту (NO) та обмін сполучної тканини у молодих людей, які страждають на ГЕРХ.

У статті представлені результати, які підтверджують, що комбінація ІПП (пантопразолу) та «Гастротопу» представляє перспективну стратегію лікування ГЕРХ, спрямовану як на запальний, так і на структурний компоненти хвороби шляхом регулювання активності ізоформ NO-синтази та відновлення захисних механізмів слизової оболонки стравоходу, коригуючи рівні сіалових кислот і глікозаміногліканів (ГАГ).

У дослідження були залучені 30 хворих на ГЕРХ молодого віку, які були розподілені на дві групи: I група (n=15) – пацієнти з ерозивною формою ГЕРХ та II група (n=15) – з неерозивною формою. Групу порівняння склали 15 практично здорових осіб. Отримані результати дослідження плазми крові до лікування демонстрували значне підвищення активності загальної NO-синтази за рахунок прозапальної – індукційної ізоформи у сироватці крові хворих як на ерозивну, так і неерозивну форму ГЕРХ. Окрім цього, було зафіксовано підвищення концентрації ГАГ та сіалових кислот в обох групах хворих, що може свідчити про тривале пошкодження слизової оболонки незалежно від наявності змін ендоскопічної картини. Після лікування пантопразолом та прийому дієтичної добавки «Гастротоп» впродовж 30 днів зафіксовано статистично достовірне зниження активності як iNOS, так і концентрації сіалових кислот і ГАГ, що вказує на відновлення бар'єрної функції та загоєння дефектів слизової оболонки стравоходу.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гастротоп, система оксиду азоту, глікозаміноглікани, сіалові кислоти.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Стаття є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету «Оптимізація діагностики, лікування та реабілітації хворих із захворюваннями внутрішніх органів». Номер державної реєстрації 0124U000096.

Вступ.

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – поширене захворювання, що характеризується рефлюксом шлункового вмісту до стравоходу, який спричиняє пряме пошкодження слизової оболонки стравоходу та пов'язані з ним симптоми, такі як печія та рефлюкс. Традиційне лікування зосереджене на пригніченні впливу хлористоводневої кислоти на слизову оболонку (СО) стравоходу за допомогою інгібіторів протонної помпи (ІПП) та антагоністів H₂-гістамінових рецепторів. Однак у 30-40% пацієнтів виникають симптоми кислотного / епізодичного «прориву», що підвищує інтерес дослідників до альтернативних стратегій лікування. Патофізіологія ГЕРХ включає сповільнення евакуації шлункового вмісту та фактори ушкодження стравоходу, не пов'язані з рефлюксом (пепсин, жовчні кислоти, оксидативний стрес), які сприяють підвищенню проникності СО стравоходу та призводять до дисфункції захисного бар'єру і хронізації симптомів [1].

Відновлення цілісності та підсилення захисних механізмів слизової оболонки стравоходу так само важливе, як і зменшення впливу хлористоводневої кислоти, для запобігання ушкодженню стравоходу та стійкості симптомів, тому інтеграція цитопротекторних стратегій може забезпечити додаткові переваги для пацієнтів з рефрактерними симптомами.

СО стравоходу має три рівні клітинного захисту, які підтримують її цілісність та захищають від пошкоджень, викликаних шлунковим рефлюксом. Ці рівні поділяють на:

1. Передепітеліальний, до складу якого входять слиз, бікарбонат, поверхнево-активні фосфоліпіди та фактори захисту слини (наприклад, епідермальний фактор росту, простагландини). Це перша лінія захисту від хлористоводневої кислоти та пепсину. Слиз діє як фізичний бар'єр, а бікарбонат нейтралізує кислоту на поверхні стравоходу. При ГЕРХ зменшене виділення слини та слизу або порушення секреції бікарбонату зворотню пропорційне до впливу хлористоводневої кислоти та рівня пошкодження СО. За рахунок підсилення секреції слизу та бікарбонату цитопротекторні агенти, такі як альгірати і аналоги простагландинів, можуть зміцнити цей бар'єр.

2. Епітеліальний (клітинний захист) представлений щільними контактами, механізмами оновлення клітин та антиоксидантного захисту. При ГЕРХ хлористоводнева кислота та пепсин можуть порушити

міжклітинні контакти, призводячи до підвищення проникності епітелію та запалення, а окислювальний стрес може додатково сприяти ураженню епітелію.

3. Постепітеліальний захист включає кровопостачання підслизової оболонки стравоходу та підтримку нормального кислотно-основного балансу. Адекватний кровотік забезпечує доставку кисню та поживних речовин, а NO і простагландини сприяють розширенню судин і загоєнню. Порушення мікроциркуляції внаслідок хронічного запалення, окислювального стресу або зниження вироблення NO може уповільнити загоєння слизової оболонки та збільшити сприйнятливості до травматизуючих чинників. В свою чергу, донатори NO, які збагачені флавоноїдами сполуками, та препарати, які впливають на мікроциркуляцію, можуть покращити кровоплин і сприяти відновленню тканин.

Серед сучасних засобів цитопротекторної дії слід відзначити жувальні таблетки «Гастротоп» – комплекс полісахаридів, рослинних екстрактів та солей, які застосовуються для підтримки нормального функціонування шлунково-кишкового тракту, особливо стравоходу, при станах, пов'язаних з гастроєзофагальним рефлюксом та/або підвищеною секрецією хлористоводневої кислоти. Таблетки містять біологічно активні речовини з листя *Oruntia ficus-indica* (OFI).

Експериментальні дослідження, які провели Saad et al. [2] та Silva et al. [3] показали, що екстракт кладодії *O. ficus-indica* (100 мг/кг маси тіла) був здатний зменшити наслідки окислювального стресу шляхом підвищення рівня антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази). Цей ефект, ймовірно, пов'язаний зі здатністю цього екстракту знижувати рівень перекисного окислення ліпідів у мембранних клітинах шляхом поглинання вільних радикалів.

Oruntia ficus-indica показала протизапальну та противиражкову дію [4]. Патогістологічне дослідження біоптатів зі слизової оболонки шлунка в різних експериментальних групах підтвердило гастропротекторну ефективність олії OFI проти симптомів, спричинених етанолом, таких як запалення, ерозії, некроз та виразки. Крім того, лікування маслом OFI прискорило зменшення поверхні спричинених етанолом виразкових ділянок залежно від дози, що призвело до збільшення часу їх загоєння. Швидкість загоєння досягла 91% на 2-й день і 99% на 3-й день, а повне загоєння було досягнуто на четвертий день під час лікування олією OFI, тоді як у всіх інших групах виразки залишалися частково незагоєними. Терапевтичний ефект олії OFI проти виразки шлунка може бути опосередкований різноманітними біоактивними сполуками: завдяки захисним антиоксидантним властивостям, а також антагонізму проти H₂-рецепторів гістаміну, стимуляції сигнальних шляхів, необхідних для продукції слизу та бікарбонату, і зменшенню запальних процесів у слизовій оболонці шлунка. До того ж, жирні кислоти олії OFI (особливо ненасичені) сприяють реконструкції та відновленню ліпідного шару клітинної мембрани під час процесу загоєння виразки шлунка [5].

Olea eugoraea та *Malva sylvestris*, які мають протизапальну дію, сприяють загоєнню слизової оболонки шлунка та захищають слизову оболонку стравоходу. У дослідженні S. Mousavi et al. [6] показано, що

екстракт мальви збільшує швидкість загоєння виразки слизової шлунка та скорочує тривалість процесу її відновлення у щурів. Також водний екстракт *M. Sylvestris* пригнічує обидві фази болю (як нейрогенну, так і запальну), з переважним впливом на нейрогенну фазу, що свідчить про його центральний і периферичні ефекти.

Olea eugoraea має антиоксидантну, протизапальну, імунomodуючу, безпечну та гастропротекторну дію, а також продемонструвала ранозагоєвальну дію [7]. Крім того, олеуропейн має ноцицептивний ефект через блокування L-типу Ca²⁺-каналів (LTCC) і має добре відомі протизапальні властивості [8].

Однак, відсутні дані щодо впливу комплексу полісахаридів, рослинних екстрактів і солей (гастротопу) на обмін показників сполучної тканини та систему оксиду азоту у хворих на ГЕРХ молодого віку з *Helicobacter pylori*-негативним статусом.

Мета дослідження.

Дослідити вплив харчової добавки «Гастротоп» на концентрацію ізоформ синтази оксиду азоту та нітритів, вміст сіалових кислот і глікозаміногліканів у хворих на ГЕРХ молодого віку у динаміці спостереження.

Об'єкт і методи дослідження.

Обстежено 30 хворих на ГЕРХ молодого віку, які проходили лікування в умовах Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради». Під час проведення даного дослідження було дотримано вимог Good Clinical Practice (ICH E2(R6) GCP) та Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної організації. До початку будь-яких процедур усі пацієнти надали інформовану добровільну згоду на участь.

Діагноз ГЕРХ пацієнтам встановлено відповідно до вимог уніфікованого клінічного протоколу №943 від 31 жовтня 2013 року. Проведена оцінка клінічних та ендоскопічних проявів ГЕРХ. За результатами ендоскопічного обстеження сформовано дві групи:

I (n=15) – хворі на ерозивну форму ГЕРХ;

II (n=15) – хворі на неерозивну форму ГЕРХ.

Середній вік хворих на ерозивну ГЕРХ I групи склав 31,33±7,71 років, співвідношення чоловіків та жінок – 13 (86,7%) / 2 (13,3%). Середній вік у пацієнтів II групи з неерозивною формою ГЕРХ склав 33,4±7,92 років, співвідношення чоловіків та жінок – 8 (53,3%) / 7 (46,7%).

Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб, із них 7 (46,7%) чоловіків та 8 (53,3%) жінок, віком 24,3±5,25 років.

Наявність і ступінь тяжкості симптомів ГЕРХ аналізували за допомогою опитувальника GERD-Q, який передбачав запитання про самопочуття пацієнтів протягом попереднього тижня. При обробці результатів відмічався загальний бал опитувальника та окремі бали за кожним із шести факторів: наявність і частота печії, регургітації, болю в епігастральній ділянці, нудоти, печії вночі, частота прийому ліків. Середній бал у групі з ерозивною формою ГЕРХ склав 8,0±2,93, а у групі з неерозивною формою – 8,87±2,0.

Обидві групи хворих приймали ІПП у стандартних дозах (базисна терапія, а саме: Пантопразол 40 мг за 1 годину до сніданку та ввечері впродовж 10-ти днів,

потім – по 40 мг за 1 годину до сніданку впродовж 20-ти днів) та дієтичну добавку «Гастротоп» («Ербозета С.п.А», Сан-Маріно) – по 1 жувальній таблетці через 15-20 хвилин після основних прийомів їди та 1 жувальній таблетці перед сном впродовж 30-ти днів.

У дослідження включені пацієнтів з *H. pylori*-негативним статусом, який оцінювали шляхом визначення антигену *H. pylori* в калі.

Всім учасникам до та після лікування визначали показники системи NO у плазмі крові: активність сумарної синтази оксиду азоту (gNOS), індукцибельної форми NOS (iNOS), нейрональної (nNOS) та ендотеліальної (eNOS) форми NOS із використанням реактиву Грісса-Ілосвая [9]. Функціональну активність поверхнево-епітеліальних клітин слизової оболонки стравоходу визначали за рівнем глікозаміногліканів та сіалових кислот (реакція Гесса) [10].

Отримані дані занесені та піддані статистичній обробці з використанням програм Microsoft Excel та GraphPad Prism 10 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA), за умови нормального розподілу даних, результати були представлені у вигляді середніх арифметичних величин (M) та їх стандартного відхилення (SD). Достовірність відмінностей до та після лікування в одній групі розраховували за допомогою t-критерію Стьюдента та критерію Вілкоксона, для аналізу показників між групами використовували тест Крускал-Уолліса та U-критерій Манна-Уїтні. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Нами проведена оцінка факторів захисту та агресії слизової оболонки стравоходу у плазмі крові хворих на ГЕРХ молодого віку до початку терапії та після прийому комплексу, який включав ІПП і гастротоп, впродовж 30-ти днів (табл. 1).

Як відомо, оксид азоту (NO) відіграє важливу роль у підтримці цілісності слизової оболонки стравоходу та регуляції функції нижнього стравохідного сфінктера (LES). Надмірна продукція оксиду азоту iNOS сприяє запаленню та оксидативному стресу [11], тоді як NO, що утворюється eNOS, сприяє мікроциркуляції та покращує відновлення тканин. Дисрегуляція метаболізму NO у пацієнтів з ГЕРХ може сприяти порушен-

ню бар'єрної функції стравоходу, що свідчить про те, що безпосередня регуляція активності NO-синтази може бути ефективним методом лікування.

Згідно з отриманими результатами, у хворих як на ерозивну, так і неерозивну форму ГЕРХ до початку терапії спостерігалось підвищення загальної активності NOS (gNOS): у групі з ерозивною формою – у 2,2 рази ($3,06 \pm 1,03$ нмоль/хв на г білка, $p=0.0007$), а з неерозивною – у 1,7 рази ($2,37 \pm 0,99$ нмоль/хв на г білка, $p=0.01$) порівняно з групою практично здорових осіб ($1,39 \pm 0,1$ нмоль/хв на г білка). Даний показник до лікування збільшувався в обох групах, ймовірно, за рахунок індукцибельної ізоформи NO-синтази. Через місяць після терапії активність gNOS у групі пацієнтів з ерозивною ГЕРХ достовірно знизилась в 1,6 разів ($1,86 \pm 1,18$ порівняно з $3,06 \pm 1,03$ нмоль/хв на г білка, $p=0.003$). У групі з НЕРХ показник активності gNOS знизився у 1,3 рази ($1,85 \pm 0,87$ проти $2,37 \pm 0,99$ нмоль/хв на г білка), однак дані не були статистично достовірними.

Так, активність iNOS у I групі до лікування була вищою у 2,7 рази за показник у групі практично здорових осіб ($2,47 \pm 0,94$ проти $0,92 \pm 0,09$ нмоль/хв на г білка; $p=0.0003$), а при неерозивній формі ГЕРХ – у 2 рази ($1,86 \pm 0,87$ нмоль/хв на г білка, $p=0.002$). Ці дані збігаються з результатами [11] та [12], які виявили прямий зв'язок зі збільшенням активності iNOS у пацієнтів з ерозивним езофагітом та активацією ядерного транскрипційного фактору κB (NF- κB), що призводить до розслаблення LES, системної запальної відповіді та ймовірного канцерогенезу. Після лікування ГЕРХ із застосуванням пантопразолу і гастротопу активність iNOS знизилась майже у 2 рази порівняно з вихідним значенням ($1,29 \pm 1,07$ та $2,47 \pm 0,94$ нмоль/хв на г білка; $p=0,006$ відповідно).

Нами також визначалась активність конститутивних форм NO-синтази (cNOS) при обох ендоскопічних варіантах перебігу ГЕРХ. У дослідженні [13] встановлено, що оксид азоту, який синтезований cNOS, сприяє відновленню цілісності слизової оболонки, впливаючи на синтез бікарбонатів і захисного слизу.

Активність eNOS до лікування незначно відрізнялась в обох групах пацієнтів (у I групі – $0,27 \pm 0,11$ нмоль/хв на г білка, $p=0,03$; та у II групі ($0,23 \pm 0,08$; $p=0.005$) порівняно з групою практично здорових осіб ($0,28 \pm 0,02$ нмоль/хв на г білка)). Через 30 днів після лікування показники в обох групах хворих зросли майже у 1,4 рази, що може свідчити про процеси загоєння дефектів слизової за рахунок стимуляції ангиогенезу та експресії молекул адгезії, оскільки ендотеліальна NOS є конститутивним ферментом, який зменшує тонус гладеньких міоцитів, забезпечує вазорелаксацію та ендотеліопротекторну дію. Активність nNOS була вищою у групі з ерозивною формою ГЕРХ у 1,7 рази порівняно з практично здоровими особами ($0,32 \pm 0,13$ у порівнянні з $0,19 \pm 0,01$ нмоль/хв на г білка, $p=0,003$). Після терапії показник активності

Таблиця 1 – Зміни вмісту показників обміну оксиду азоту та нітритів у динаміці лікування хворих на ГЕРХ, (M \pm m)

Показники	I група до лікування (n=15)	I група після лікування (n=15)	II група до лікування (n=15)	II група після лікування (n=15)	Практично здорові (n=15)
gNOS, нмоль/хв на г білка	$3,06 \pm 1,03^{##}$	$1,86 \pm 1,18$	$2,37 \pm 0,99^*$	$1,85 \pm 0,87$	$1,39 \pm 0,1$
eNOS, нмоль/хв на г білка	$0,27 \pm 0,11^*$	$0,38 \pm 0,19$	$0,23 \pm 0,08^*$	$0,31 \pm 0,11$	$0,28 \pm 0,02$
cNOS, нмоль/хв на г білка	$0,58 \pm 0,16^*$	$0,57 \pm 0,24$	$0,51 \pm 0,17$	$0,5 \pm 0,15$	$0,46 \pm 0,03$
iNOS, нмоль/хв на г білка	$2,47 \pm 0,94^{##}$	$1,29 \pm 1,07$	$1,86 \pm 0,87^*$	$1,35 \pm 0,95$	$0,92 \pm 0,09$
nNOS, нмоль/хв на г білка	$0,32 \pm 0,13^{##}$	$0,2 \pm 0,06$	$0,28 \pm 0,15^{\text{E}}$	$0,19 \pm 0,06$	$0,19 \pm 0,01$
NO ₂ , нмоль/л	$2,8 \pm 1,12^{##}$	$1,14 \pm 0,51$	$2,27 \pm 0,62^{##}$	$1,26 \pm 0,43$	$1,14 \pm 0,31$

Примітки: статистично достовірні відмінності: * – між I та II групою до лікування та групою практично здорових; E – між показниками I та II групи після лікування та групи практично здорових; # – між показниками I групи до та після лікування; E – між показниками II групи до та після лікування.

нейрональної ізоформи достовірно зменшився в 1,6 разів порівняно з початковим значенням (0.2 ± 0.06 проти 0.32 ± 0.13 нмоль/хв на г білка, $p=0,006$). В цей же час у пацієнтів із неерозивною формою ГЕРХ активність nNOS у плазмі до лікування була вищою в 1,5 рази, хоча достовірно не відрізнялась від показників норми ($0,28 \pm 0,15$ проти $0,19 \pm 0,01$ нмоль/хв на г білка). Після проведеної терапії показник активності зменшився у 1,5 разів ($0,19 \pm 0,06$ нмоль/хв на г білка; $p=0,04$). Оксид азоту, що виробляється за участі nNOS, відіграє захисну роль у слизовій оболонці стравоходу шляхом посилення кровотоку CO, таким чином забезпечуючи загоєння ерозивно-виразкових дефектів та захист тканин. До того ж, nNOS має значення у тривалій релаксації LES (транзиторні релаксації LES, TLESR), що є основним механізмом кислотного рефлюксу.

Отже, підвищена активність nNOS при ГЕРХ є ознакою надмірного закиду кислого вмісту шлунку, дисфункції моторики та ушкодження слизової оболонки стравоходу.

Рівень нітритів (NO₂) у хворих на ерозивну форму до лікування був вищим у 2,5 разів ($2,8 \pm 1,12$ нмоль/л) порівняно з групою практично здорових осіб ($1,14 \pm 0,31$ нмоль/л, $p < 0,0001$). За неерозивної форми ГЕРХ уміст NO₂ зростав у 2 рази ($2,27 \pm 0,62$) проти ($1,14 \pm 0,31$ нмоль/л, $p < 0,0001$). Нітрити в кислому середовищі шлунку діють як попередники для утворення NO та L-цитруліну з L-аргініну та O₂. Перетворення нітритів на NO в просвіті шлунку може сприяти таким захисним механізмам, як посилення кровоплини слизової оболонки, пригнічення запалення та регуляція тону CO. Однак, за даними Kashyrtseva [12], на тлі ГЕРХ встановлено позитивний кореляційний зв'язок загального NO та його метаболіту нітриту азоту у плазмі та слизовій стравоходу. Згідно з результатами нашого дослідження, концентрація нітритів у групі хворих з ерозивними ураженнями слизової значно перевищувала цей показник у групі з неерозивною формою ГЕРХ, вірогідно за рахунок надмірної релаксації LES та розширення міжклітинних просторів, що є одним з факторів розвитку рефлюкс-езофагіту. Через місяць після лікування концентрація нітритів у плазмі крові статистично достовірно знизилась до рівня контрольної групи як у I групі ($1,14 \pm 0,51$) порівняно з показниками до лікування ($2,8 \pm 1,12$ нмоль/л, $p=0,001$), так і у II групі пацієнтів молодого віку ($1,26 \pm 0,43$) у порівнянні з попередніми значеннями ($2,27 \pm 0,62$ нмоль/л, $p=0,003$).

Також нами проведена оцінка зміни системи обміну сполучної тканини у плазмі крові хворих на ГЕРХ молодого віку до початку терапії та після прийому пантопразолу і гастрополу протягом 30-ти днів (табл. 2).

Важливими компонентами слизового бар'єру є сіалові кислоти – альфа-кетокислотні вуглеводи, які знаходяться на кінцях глікопротеїнів та гліколіпідів. Ці молекули надають слизу в'язкості, звожують та захищають слизову оболонку від патогенів і нейтралізують активні форми кисню. За наявності гастроезофагеального рефлюксу відбувається деградація муцинів, які містять сіалові кислоти, що у свою чергу,

Таблиця 2 – Зміни вмісту сіалових кислот, глікозаміногліканів та L-оксипроліну у динаміці лікування хворих на ГЕРХ, (M±m)

Показники	I група до лікування (n=15)	I група після лікування (n=15)	II група до лікування (n=15)	II група після лікування (n=15)	Практично здорові (n=15)
Сіалові кислоти, ммоль/л	5,16±1,13#*	2,97±0,79¥	4,66±1,32#*	3,1±0,67¥	2,01±0,21
ГАГ, мкг/мл	52,71±6,03#*	36,12±8,75¥	50,98±10,1#*	35,02±8,33¥	31,43±1,42
Оксипролін, ммоль/л	28,47±4,95*	22,52±10,41¥	29,08±6,6*	23,0±12,55¥	16,44±1,62

Примітки: статистично достовірні відмінності: * – між I та II групою до лікування та групою практично здорових; ¥ – між показниками I та II групи після лікування та групи практично здорових; # – між показниками I групи до та після лікування.

послаблює захисний шар слизової стравоходу. Дослідження вказують на зміни вмісту сіалових кислот у слизовій оболонці стравоходу при таких станах, як ерозивний езофагіт і стравохід Барретта. Дослідження [14] виявило, що MUC5B – муцин, який присутній у складі слизового бар'єра стравоходу людини, який містить ланцюги кератансульфату – глікозаміногліканів, що можуть відігравати роль каркасу у захисті слизової оболонки стравоходу та процесах імунної регуляції. Рівень сіалових кислот в обох групах хворих підвищувався у 2,6 разів ($5,16 \pm 1,13$ ммоль/л) у I групі порівняно з практично здоровими – ($2,01 \pm 0,21$ ммоль/л, $p < 0,0001$) та у 2,3 рази ($4,66 \pm 1,32$ ммоль/л, $p < 0,0001$) у другій групі відповідно. Внаслідок проведеного лікування концентрація сіалових кислот у крові хворих обох груп зменшилась майже у 1,7 разів ($p < 0,0001$). Оскільки сіалові кислоти сприяють стабільності муцину та захисту стравоходу, можливо, підвищення загальної кількості сіалової кислоти та сіалізованих муцинів може відображати хронічну травму та ремоделювання тканин слизової.

Глікозаміноглікани (ГАГ), включаючи гепаран сульфат, хондроїтин сульфат та гіалуронову кислоту, є компонентами позаклітинного матриксу та слизового бар'єру [15]. Вони відіграють важливу роль у зволоженні, змаченні та захисті тканин від ферментативної деградації, а разом з волокнами колагену та еластину формують матрикс, що сприяє здатності країв рани з'єднуватись та швидшому загоєнню. У слизовій оболонці стравоходу ГАГ сприяють підтримці цілісності епітеліального бар'єру шляхом інгібування пепсин-опосередкованої деградації та зменшення кислотної проникності.

Концентрація ГАГ до початку проведеної терапії зростала в 1,7 разів як у групі з ерозивною ГЕРХ ($52,71 \pm 6,03$) порівняно з групою практично здорових осіб ($31,43 \pm 1,42$ мкг/мл, $p < 0,0001$), так і у групі з неерозивною формою відповідно ($50,98 \pm 10,1$ мкг/мл, $p < 0,0001$).

Вірогідно, підвищення концентрації сіалових кислот та ГАГ є компенсаторним механізмом, що свідчить про тривале ураження слизової оболонки. Нещодавні дослідження [8] показали, що препарати на основі ГАГ (гіалуронова кислота та хондроїтин сульфат), полегшують симптоми ГЕРХ, сприяють загоєнню слизової оболонки та зміцнюють цілісність міжклітинних контактів, забезпечуючи перспективну додаткову терапію. Через місяць лікування концентрація глікозаміногліканів у I та II групі наблизилась до рівня даного показника у групі практично здорових. Зна-

чення показника статистично достовірно знизилось як у пацієнтів з ерозивною ГЕРХ ($(36,12 \pm 8,75$ мкг/мл) порівняно з показниками до лікування ($52,71 \pm 6,03$ мкг/мл, $p=0,0001$)), так і з неерозивною формою ($(35,02 \pm 8,33$ мкг/мл) у порівнянні зі значеннями до початку терапії ($50,98 \pm 10,1$ мкг/мл, $p=0,001$)).

Оксипролін є похідним амінокислоти проліну та пов'язаний з метаболізмом колагену, що є компонентом позаклітинного матриксу. Відповідно, дефіцит або порушення синтезу колагену може сприяти ослабленню захисного бар'єру СО стравоходу, що робить її більш сприйнятливою до рефлюксу. Роль оксипроліну в контексті підтримки структурної цілісності шлунково-кишкового тракту пов'язана з процесами рубцювання: тривалий вплив кислоти може призвести до фіброзу слизової оболонки стравоходу як відповідь на повторне пошкодження. Підвищений рівень оксипроліну може свідчити про деградацію колагену [16] через фіброз, який сприяє таким структурним змінам слизової оболонки, як стриктури або стравохід Барретта, оскільки вироблення колагену збільшується у спробі відновити пошкоджені тканини.

Концентрація оксипроліну до початку проведеної терапії зростала в 1,7 рази як у групі з ерозивною ГЕРХ ($28,47 \pm 4,95$ ммоль/л) порівняно з групою практично здорових осіб ($16,44 \pm 1,62$ ммоль/л, $p<0,0001$), так і у групі з неерозивною формою ($29,08 \pm 6,6$ ммоль/л). Після проведеного лікування концентрація оксипроліну знизилась в 1,3 рази та наблизилась до значення показника у крові практично здорових ($(22,52 \pm 10,41$ ммоль/л, $p=0,04$ у I групі) та ($23,0 \pm 12,55$ ммоль/л, $p=0,03$ у II групі відповідно)), що може свідчити про процеси загоєння та рубцювання дефектів слизової оболонки.

Висновки.

1. Підвищені рівні активності iNOS спостерігалися як при ерозивній ($p=0,003$), так і при неерозивній формі ГЕРХ ($p=0,002$) зі значним зниженням активності iNOS після лікування у пацієнтів з езофагітом ($p=0,006$), що свідчить про ефективний вплив терапії пантопразолом і вживання дієтичної добавки «Гастротоп».

2. При цьому у пацієнтів з ерозивною ГЕРХ активність nNOS була вищою 1,7 рази ($p=0,003$), а з неерозивною формою – у 1,5 рази та достовірно знизилась після лікування ($p=0,04$) порівняно з групою практично здорових осіб.

3. Збільшення концентрації ГАГ у 1,7 рази ($p<0,0001$), сіалових кислот майже у 2,5 рази ($p<0,0001$) та оксипроліну в 1,7 разів ($p<0,0001$) в обох групах хворих на ГЕРХ перед лікуванням свідчить про компенсаторний механізм тривалого пошкодження слизової стравоходу. Достовірне зниження рівня ГАГ після лікування спостерігалось як при ерозивній, так і неерозивній формі ГЕРХ ($p=0,0001$ та $p=0,001$, відповідно), що вказує на загоєння слизової оболонки. Ці результати підтверджують потенційну роль терапії на основі ГАГ у лікуванні ГЕРХ і сприянні відновлення цілісності слизової оболонки. Концентрація сіалових кислот після проведеної терапії знизилась в 1,7 рази в обох групах хворих ($p<0,0001$); вміст оксипроліну зменшився в 1,3 рази у групі з ерозивною ($p=0,04$) та неерозивною ГЕРХ ($p=0,03$).

Перспективи подальших досліджень.

Враховуючи встановлені ефекти дієтичної добавки «Гастротоп» на систему оксиду азоту та обміну сполучної тканини, доцільним є проведення подальших досліджень для оцінки морфологічних змін слизової оболонки стравоходу.

References / Література

- Tajibaeva F. Optimization of therapeutic management for heartburn. *Gaceta Médica de Caracas*. 2024;132:910-924. DOI: [10.47307/GMC.2024.132.4.5](https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.4.5).
- Ben Saad A, Dalel B, Rjeibi I, Smida A, Ncib S, Zouari N, et al. Phytochemical, antioxidant and protective effect of cactus cladodes extract against lithium-induced liver injury in rats. *Pharmaceutical biology*. 2016;55(1):516-525. DOI: <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1255976>.
- Silva M, Albuquerque T, Pereira P, Ramalho R, Vicente F, Oliveira M, et al. *Opuntia ficus-indica* (L.) mill.: a multi-benefit potential to be exploited. *Molecules*. 2021;26(4):951. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26040951>.
- Madrigal-Santillán E, Portillo-Reyes J, Madrigal-Bujaidar E, Sánchez-Gutiérrez M, Izquierdo-Vega J, Izquierdo-Vega J, et al. *Opuntia* spp. in human health: a comprehensive summary on its pharmacological, therapeutic and preventive properties. Part 2. *Plants*. 2022;11:2333. DOI: <https://doi.org/10.3390/plants11182333>.
- Khémiri I, Bitri L. Effectiveness of *Opuntia ficus indica* L. Inermis seed oil in the protection and the healing of experimentally induced gastric mucosa ulcer. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019;2019:1568720. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/1568720>.
- Mousavi S, Hashemi S, Behbudi G, Mazraedoost S, Omidifar N, Gholami A, et al. A Review on health benefits of *Malva sylvestris* L. Nutritional compounds for metabolites, antioxidants, and anti-inflammatory, anticancer, and antimicrobial applications. *Evid based complement alternat med*. 2021;2021:5548404. DOI: [10.1155/2021/5548404](https://doi.org/10.1155/2021/5548404).
- Spigarelli R, Calabrese C, Spisni E, Vinciguerra S, Saracino I, Dussias N, et al. Palmitoylethanolamide (PEA) for Prevention of Gastroesophageal Inflammation: Insights from In Vitro Models. *Life*. 2024;14(10):1221. DOI: <https://doi.org/10.3390/life14101221>.
- Xu F, Li Y, Zheng M, Xi X, Zhang X, Han C. Structure Properties, Acquisition Protocols, and Biological Activities of Oleuropein Aglycone. *Front Chem*. 2018;6:239. DOI: [10.3389/fchem.2018.00239](https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00239).
- Akimov OY, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J*. 2016;88(6):70-5. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj88.06.070>.
- Kaidashev IP, redaktor. *Metody klinichnykh ta eksperymentalnykh doslidzhen v medytsyni*. Poltava; 2003. 320 s. [in Ukrainian].
- Nejat Pish Kenari F, Quijé D, Mohammady Bonahi S, Kashifard M, Hajian-Tilaki K. Nitric oxide and inducible nitric oxide synthase levels in EE and NERD patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2022;15(1):79-86.
- Kashyrtseva O, Novokhatnia A, Khomenko L, Oparin O, Oparina T. Endotelialna dysfunktsiia ta hastroesofahealna refluksna khvoroba: doslidzhennia spilnykh patohenetnykh mekhanizmv ta shliakhiv korektsii. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*. 2024;2(32):75-82. DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2024.10>. [in Ukrainian].
- Liang TY, Deng RM, Li X, Xu X, Chen G. The role of nitric oxide in peptic ulcer: a narrative review. *Med Gas Res*. 2021;11(1):42-45. DOI: [10.4103/2045-9912.310059](https://doi.org/10.4103/2045-9912.310059).
- Li T, Gonzalez-Gil A, Awol A, Ackerman S, Orsburn B, Schnaar R. Sialylated keratan sulfates on MUC5B are Siglec-8 ligands in the human esophagus. *Glycobiology*. 2024;34(10):cwa065. DOI: [10.1093/glycob/cwae065](https://doi.org/10.1093/glycob/cwae065).
- Skrypnik I, Maslova G, Horodnytska I, Savchenko L. Cytoprotection in gastroesophageal reflux disease and prospects for the use of cytoprotective agents. *Modern Gastroenterology*. 2023;4:52-59. DOI: [http://doi.org/10.30978/MG-2023-4-52](https://doi.org/10.30978/MG-2023-4-52).

16. Nikolenko O, Korzh O. The study of fibroblast growth factor-2, sulfated glycosaminoglycans and oxyproline with mitral valve prolapse in combination with type 1 diabetes mellitus. EUREKA: Health Sciences. 2021;2:9-15. DOI: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001653>.

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЦИТОПРОТЕКТОРА РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ОБМІНУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ МОЛОДОГО ВІКУ З НЕЛІСОВАКТЕРА PYLORI-НЕАСОЦІЙОВАНИМ СТАТУСОМ

Городницька І. М., Скрипник І. М., Маслова Г. С.

Резюме. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – це розповсюджена патологія, що виникає через закид вмісту шлунка до стравоходу і проявляється печією. Окрім суттєвого погіршення якості життя пацієнтів молодого віку, наслідки гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) можуть включати запалення, стриктури та метаплазію слизової оболонки стравоходу. Основним методом лікування ГЕРХ, на додаток до змін способу життя, є призначення інгібіторів протонної помпи, дія яких спрямована на зменшення секреції хлоридоводневої кислоти у шлунку. Проте, майже у третини пацієнтів спостерігається рефрактерність симптомів, що змушує розглядати інші аспекти патогенезу даного захворювання для покращення ефективності лікування. Метою дослідження було вивчення впливу поєднання пантопразолу та харчової добавки «Гастротоп» на концентрацію ізоформ синтази оксиду азоту та нітритів, вміст сіалових кислот і глікозаміногліканів у хворих на ГЕРХ молодого віку у динаміці спостереження. У дослідження були залучені 30 хворих на ГЕРХ молодого віку, які були розподілені на дві групи: I група (n=15) – пацієнти з ерозивною формою ГЕРХ та II група (n=15) – з неерозивною формою. Групу порівняння склали 15 практично здорових осіб. Результати вказують на те, що порушення регуляції метаболізму оксиду азоту (NO), зокрема надмірне виробництво NO індукційною NO-синтазою (iNOS), сприяє запальним процесам і пошкодженню слизової оболонки, що спостерігається при ГЕРХ. Спостерігалось підвищення рівня активності iNOS як при ерозивній (p=0.003), так і при неерозивній формах ГЕРХ (p=0.002) зі значним зниженням активності iNOS після лікування у пацієнтів з езофагітом (p=0.006), що свідчить про ефективний вплив терапії пантопразолом і вживання дієтичної добавки «Гастротоп». Крім того, виявлено значні зміни в концентрації сіалових кислот, оксипроліну та ГАГ, які є важливими компонентами слизового бар'єру. Збільшення концентрації ГАГ у 1,7 рази (p<0,0001), сіалових кислот майже у 2,5 рази (p<0,0001) та оксипроліну в 1,7 разів (p<0,0001) до лікування свідчить про компенсаторний механізм тривалого пошкодження слизової стравоходу. Зниження рівня ГАГ після лікування спостерігалось як при ерозивній, так і неерозивній формі ГЕРХ (p=0,0001 та p=0,001, відповідно), що вказує на загоєння дефектів слизової. Концентрація оксипроліну зменшилася в 1,3 рази у групі з ерозивною (p=0,04) та неерозивною ГЕРХ (p=0,03), а сіалових кислот після проведеної терапії знизилась в 1,7 рази в обох групах хворих (p<0,0001), що також підтверджує вплив проведеної терапії на відновлення цілісності слизової оболонки стравоходу.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гастротоп, система оксиду азоту, глікозаміноглікани, сіалові кислоти.

THE EFFECT OF COMPLEX TREATMENT WITH THE USE OF A CYTOPROTECTOR OF PLANT ORIGIN ON THE INDICATORS OF THE NITRIC OXIDE SYSTEM AND CONNECTIVE TISSUE METABOLISM IN YOUNG PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WITH HELICOBACTER PYLORI-UNASSOCIATED STATUS

Gorodnytska I. M., Skrypnyk I. M., Maslova G. S.

Abstract. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common pathology due to gastric contents refluxing into the esophagus and is manifested by heartburn. In addition to a significant deterioration in the quality of life of young patients, the consequences of gastroesophageal reflux disease (GERD) can include inflammation, strictures, and metaplasia of the esophageal mucosa. The mainstay of treatment for GERD, in addition to lifestyle changes, is using proton pump inhibitors, which reduce gastric acid secretion. However, symptoms are refractory in nearly a third of patients, which requires consideration of other aspects of the pathogenesis of the disease to improve treatment efficacy. The study aimed to evaluate the effect of the combination of pantoprazole and the food supplement "Gastrotop" on the concentration of isoforms of nitric oxide synthase and nitrites, the content of sialic acids and glycosaminoglycans in young patients with GERD in the dynamics of observation. The study involved 30 young patients with GERD, who were divided into two groups: Group I (n = 15) – patients with an erosive form of GERD and Group II (n = 15) – with a non-erosive form. The comparison group consisted of 15 practically healthy individuals. The results indicate that dysregulation of nitric oxide (NO) metabolism, in particular excessive production of NO by inducible NO synthase (iNOS), contributes to inflammatory processes and mucosal damage observed in GERD. An increase in iNOS activity was observed in both erosive (p=0.003) and non-erosive forms of GERD (p=0.002) with a significant decrease in iNOS activity after treatment in patients with esophagitis (p=0.006), which indicates the effective effect of pantoprazole therapy and the use of the dietary supplement "Gastrotop". In addition, significant changes were found in the concentration of sialic acids, oxyproline, and GAG, which are important components of the mucosal barrier. An increase in the concentration of GAG by 1.7 times (p<0.0001), sialic acids by almost 2.5 times (p<0.0001) and oxyproline by 1.7 times (p<0.0001) before treatment indicates a compensatory mechanism of long-term damage to the esophageal mucosa. A decrease in GAG levels after treatment was observed in both erosive and non-erosive forms of GERD (p=0.0001 and p=0.001, respectively), indicating healing of mucosal defects. The concentration of oxyproline decreased by 1.3 times in the group with erosive (p=0.04) and non-erosive GERD (p=0.03), and sialic acids after therapy decreased by 1.7 times in both groups of patients (p<0.0001), which also confirms the effect of treatment on restoring the integrity of the esophageal mucosa.

Key words: gastroesophageal reflux disease, gastrotop, nitric oxide system, glycosaminoglycans, sialic acids.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Gorodnytska I. M.: <https://orcid.org/0000-0002-5550-4666>^{BCD}Skrypnyk I. M.: <https://orcid.org/0000-0002-3426-3429>^{AEF}Maslova G. S.: <https://orcid.org/0000-0002-4729-1736>^{BD}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Gorodnytska Inesa Mykhaïlivna / Городницька Інеса Михайлівна

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

Ukraine, 36000, Poltava, 23 Shevchenko str. / Адреса: Україна, 36000, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Tel.: 0505359845 / Тел.: 0505359845

E-mail: gorodnytska.inesa@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 25.10.2024 / Стаття надійшла 25.10.2024 року
Accepted 04.03.2025 / Стаття прийнята до друку 04.03.2025 року

DOI 10.29254/2077-4214-2025-1-176-194-200

UDC 616.613/.617-007.272-036.11-07:577.112

Dovbysh I. M., Bachurin G. V.

DYNAMICS OF THE CONCENTRATION OF PROFIBROGENIC BIOMARKERS IN BLOOD AND URINE IN PATIENTS WITH ACUTE UPPER URINARY TRACT OBSTRUCTION

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Zaporizhzhia, Ukraine)

svpavlov1980@gmail.com

Renal calculi most often lead to impaired urine flow. They occur in 40-43% of urological patients. Patients with urolithiasis always have an increased risk of developing acute or chronic kidney disease with impaired renal function and changes in its morphological structure, regardless of the size of the stone and the duration of its stay in the upper urinary tract. The analysis of the literature of the last five years has shown the crucial role of transforming growth factor- β (TGF- β), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in the development of renal fibrosis during acute upper urinary tract obstruction (AUUTO). Their complex interactions and dynamics in serum and urine reflect the progression of renal damage and fibrosis and can be used as biomarkers of renal fibrosis. The study aimed to determine the dynamics of profibrogenic biomarkers in blood and urine in acute ureteral obstruction. We studied 50 patients with unilateral acute upper urinary tract obstruction. The concentration of TGF- β , MCP-1, IGF-1 in blood and urine was determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

In acute upper urinary tract obstruction in patients during the first 7 days, the levels of profibrogenic biomarkers (TGF- β , MCP-1, IGF-1) in the urine significantly increased, indicating the possible onset of sclerotic changes in the kidneys. TGF- β , MCP-1 and, to a lesser extent, IGF-1 in blood and urine are markers of renal fibrosis development in acute upper urinary tract obstruction. Their dynamic changes in serum and urine reflect the progression of renal damage and can provide valuable information about disease mechanisms and potential therapeutic approaches.

Key words: upper urinary tract, acute kidney injury, acute upper urinary tract obstruction, urinary passage disorder, urolithiasis, kidney damage markers, kidney inflammation, nephrolithiasis.

Connection of the publication with planned research works.

The work was carried out in accordance with the research plan at the Department of Urology of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, "Diagnostic value of laboratory methods of studying biological media in traumatic kidney injuries and injuries due to upper urinary tract obstruction and their treatment", state registration number O118U007137.

Introduction.

Renal calculi most often lead to impaired urinary flow. They occur in 40-43% of urological patients [1]. Urolithiasis is detected in 10% of the world's population, and among all diseases of urological hospitals, it reaches 40-43% and ranks 2nd after inflammatory pro-

cesses of the urinary tract. The first and most frequent complication with clinical manifestations of urolithiasis is a violation of urine passage, which manifests in renal colic (RC) with deterioration of the kidney's functional capacity and subsequent development of the inflammatory process [2]. Patients with urolithiasis always have an increased risk of developing acute or chronic kidney disease with impaired renal function and changes in its morphological structure, regardless of the size of the stone and the duration of its stay in the upper urinary tract [3].

Acute urinary passage disorder is clinically manifested by renal colic (RC) due to deterioration of kidney function and inflammation [1-3]. Initially, aseptic changes occur in the kidney due to impaired urodynamics, the blood