УДК 616.329/.333-008.6-056.257-053.81-018.74-07(043.3)
https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2024.10

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА: ДОСЛІДЖЕННЯ СПІЛЬНИХ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ТА ШЛЯХІВ КОРЕКЦІЇ

Оксана М. Каширцева[1], Аліна Є. Новохатня[1], Людмила О. Хоменко[1], Олексій А. Опарін[2], Тетяна М. Опаріна[2]

1 – Навчально-науковий інститут післядипломної освіти Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
2 – Український гуманітарний інститут, м. Буча, Україна

Резюме

Мета. Визначити роль та місце ендотеліальної дисфункції у патогенезі коморбідного перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та ожиріння шляхом дослідження рівнів стабільних метаболітів оксид азота (NO) в плазмі крові та сечі. Оцінити ефективність та переваги призначеної терапії, що передбачала додаткове включення пептидної сполуки, аналогу лей-енкефаліну – тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцил-аргініну діацетату (Даларгін).
Матеріали та методи. Проведено оцінку клінічних проявів за опитувальником GERD-HRQL, визначення рівнів стабільних метаболітів оксиду азоту NO2 та сумарних метаболітів NO2 + NO3 спектрофотометричним методом, рівня лептину імуноферментно, pH-метрію та дослідження моторної функції за УЗД. Обстежено 130 пацієнтів, з яких 70 хворих на ГЕРХ з коморбідним ожирінням I ст., 40 хворих на ГЕРХ без супутньої патології та 20 практично здорових осіб. Виділено 3 групи дослідження.
Результати. Визначено, що рівні стабільних метаболітів NO2, NO2+NO3 крові та сечі в групі ГЕРХ з ожирінням достовірно нижчі за рівні групи ізольованої ГЕРХ ($p<0,001$). Встановлено пряму кореляційну залежність між рівнем метаболітів оксиду азоту крові й сечі та кислотністю в шлунку та стравоході; обернену залежність між метаболітами NO та ступенем моторно-функціональних порушень ШКТ, вираженістю клінічних проявів, рівнем гормональної секреції адипоцитами. Додактове включення Даларгіну дало змогу покращити ефективність та якість патогенетичної терапії та досягти більш позитивної динаміки захворювання та рекомендовано до призначень у практиці.
Висновки. Ожиріння є предиктором більш тяжкого перебігу ГЕРХ та вираженішої ендотеліальної дисфункції. Існують кореляційні зв'язки між вираженістю ендотеліальної дисфункції та ступенем функціональних, моторних та секреторних порушень шлунка та стравоходу.

Ключові слова: **гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, ГЕРХ, ожиріння, оксид азоту, ендотеліальна дисфункція, лептин, NO-синтаза**

ВСТУП

Останні десятиліття широкого поширення серед працездатного населення набула гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). За епідеміологічними даними близько 20 % популяції економічно розвинених країн страждають на цю недугу [24]. Попри численні дослідження патогенез ГЕРХ до кінця не зрозумілий [25]. Викликає активні дискусії в науковому середовищі питання коморбідних захворювань, що супроводжують ГЕРХ, зокрема ожиріння, спільні патофізіологічні механізми, біохімічні реакції на клітинному та тканинному рівнях [8, 19, 22]. Однією з ключових ланок прогресування ГЕРХ являється ендотеліальна дисфункція, проявом якої є порушення синтезу оксиду азоту (NO) [12]. NO –газоподібна молекула, що бере участь в безлічі процесів в організмі людини: підтриманні гомеостазу, антиоксидантному захисті, розслабленні гладкої мускулатури, гастропротекції, регуляції дихання, кровообігу, тощо [21, 7, 6]. NO синтезується в ендотеліальних клітинах, неадренергічно-нехолінергічних (NANC) нейронах, макрофагах та інших структурах.

Утворюється з амінокислоти L-аргініну під впливом NO-синтази та за співучастю кофакторів: флавінмононуклеотиду (ФМН), флавінаденіндинуклеотиду (FAD), кальмодуліну (CaM), тетрагідробіоптерин (BH4) та з вивільненням побічного продукту L-цитруліну. Існують три основні ізоформи NO-синтаз: ендотеліальна (e-NOS) нейрональна (nNOS), індуцибельна (iNOS). Ізоформи відрізняються функціонуванням та місцем експресії [23, 5].

Моторика стравоходу, шлунка та кишечника регулюється переважно за участі оксиду азоту, що синтезується nNOS ентеральною нервовою системою [26]. Дослідження показали, що пригнічення нейрональної NO-синтази призвели до зменшення часового проміжку між ковтанням і скороченням у дистальному відділі стравоходу, в результаті чого збільшився тиск нижнього стравохідного сфінктера, зменшилась кількість епізодів спонтанної релаксації нижнього відділу стравоходу [27]. Деякі науковці стверджують, що NO володіє гастропротективною властивістю, оскільки блокування NO-синтази спричинило зміни в секреції шлунка та зниження його резистентності до факторів агресії [11]. Деякі дослідження вказують, що що адипоцитарні пептиди також беруть участь у контролі моторики шлунка, впливаючи на виробництво/вивільнення NO [4, 12].

Різноманіття фізіологічних ефектів та впливу NO на органи та системи, зокрема шлунково-кишковий тракт, потребує подальшого вивчення та дослідження.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити роль та місце ендотеліальної дисфункції у патогенезі коморбідного перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та ожиріння шляхом дослідження рівнів стабільних метаболітів оксид азота (NO) в плазмі крові та сечі. Оцінити ефективність та переваги призначеної терапії, що передбачала додаткове включення пептидної сполуки, аналогу лей-енкефаліну – тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцил-аргініну діацетат (Даларгін).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на базі Харківської міської студентської лікарні, терапевтичного та гастроентерологічного відділення. В проспективному дослідженні брали участь 130 студентів, середнім віком 20,7±0,44 років, серед яких 65 жінок та 65 чоловіків.

Діагноз «Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба» встановлено згідно клінічних настанов Американського коледжу гастроентерологів, клініки Мейо, Монреальського консенсусу VI. Критеріями включення в дослідження слугували: вік від 18 до 25 років, скарги на печію мінімум 1 раз на тиждень протягом останніх півроку, індекс маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 25 кг/см^2 або від 30 до 34,9 кг/см^2. Критерії виключення: відсутність інформованої згоди, вагітність, ендокринологічні захворювання, пухлини шлунково-кишкового тракту пацієнта, стравохід Барретта, активна виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки, оперативне втручання на органи ШКТ в анамнезі.

Вираженість клінічної картини оцінювали за допомогою шкали Лайкерта, до уваги брали 4 симптома: печія, регургітація, відрижка повітрям та відчуття кому в горлі. Оцінка виставлялася за 5-бальною шкалою, де 1 бал – симптоми відсутні або мінімальні, 2 – незначні, 3 – помірні, 4 – виражені, 5 – дуже інстенсивні. Додатково пацієнти проходили анкетування за опитувальником GERD-HRQL, що дає змогу оцінити вираженість печії та регургітації та вплив вищезазначених скарг на якість життя. Проведене ретельне опитування щодо скарг, супутніх захворювань, анамнезу та способу життя піддослідних. Лабораторне обстеження проведено на базі центральної науково-дослідної лабораторії ХМАПО і включало загальний, біохімічний аналіз крові, ліпідограму, глікований гемоглобін, лептин крові, метаболіти оксиду азоту крові та сечі. Визначення нітритів NO2 та сумарних метаболітів NO2 + NO3 здійснювалося спектрофотометричним методом (довжина хвилі 540 нм) з використанням реактива Грісса, для дослідження бралася ранкова порція сечі. Рівень лептину крові вимірювали імуноферментним методом за допомогою реактиву Human LEP ELISA Kit (USA) згідно інструкції виробника. Пацієнтам проведено комплекс інструментальних обстежень: фіброгастродуоденоскопію (Olympus 10X), pH-метрію (ІКЖ-2, Україна), та УЗД (ULTIMA pro-30, Україна). За домопогою інтрагастральної pH-метрії оцінювали рівень кислотності в антральному відділі та тілі шлунка, нижній третині стравоходу. Під час проведення УЗД досліджували моторно-евакуаторну функцію, вимірюючи ширину нижньої третини стравоходу (н/3 стравоходу), діаметр стравохідного отвору діафрагми (d СОД) та товщину стравохідної стінки (ТСС). Також за допомогою УЗД встановлювали товщину підшкірного жиру (ТПЖ), що дорівнювала проміжку між передньою поверхнею прямого м'яза живота та шкірою, та товщину вісцерального жиру (ТВЖ), що дорівнювала відрізку між передньою стінкою черевної аорти та задньою поверхнею прямого м'язу живота.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився з використанням програмного забезпечення Statistica 12 (StatSoft, США), стандартного пакету Microsoft Excel для Windows 10. Застосовували параметричні та непараметричні статистичні критерії: t-Стьюдента, Колмогорова-Смірнова, Вілкоксона, U Манна-Уітні. Для виявлення кореляційних зв'язків між показниками використовували коефіцієнт лінійної кореляції r-Пірсона, ступінь кореляції інтерпретували згідно таблиці Чеддока. Встановлений критичний рівень статистичної значущості – $p<0,05$.

В ході дослідження пацієнтам обчислювали ІМТ за формулою Кетле: ІМТ = m/h^2, де m – маса тіла в кг, h – зріст в см. Результати тлумачили наступним чином: до 18,5 кг/м^2 – недостатня маса тіла, 18,5-24,5 кг/м^2 – норма, 25-29,9 кг/м^2 – надлишкова вага, 30-34,5 кг/м^2 – ожиріння І ступеню, ІМТ вище за 34,5 являвся підставою для виключення з дослідження.

Дизайн дослідження. Сформовано 3 групи: 1-а група – 40 хворих на ГЕРХ з нормальним ІМТ (з них 21 чоловік та 19 жінок), 2-а група – 70 хворих на ГЕРХ із супутнім ожирінням І ступеню (35 жінок та 35 чоловіків), контрольна група, яка налічувала 20 практично здорових осіб (9 чоловіків та 11 жінок). Випадковим чином 1 та 2 група були розподілені навпіл на 2 підгрупи: підгрупа А – згідно стандартних протоколів лікування приймала інгібітор протонної помпи (ІПП) в дозі 40 мг на добу перорально та додатково даларгін 1 мг/мл внутрішньом'язово, попередньо розведений з ізотонічним розчином NaCl, 2 рази на добу (рисунок 1). Призначене лікування пацієнти отримували протягом 3 тижнів, після чого були повторно обстежені.

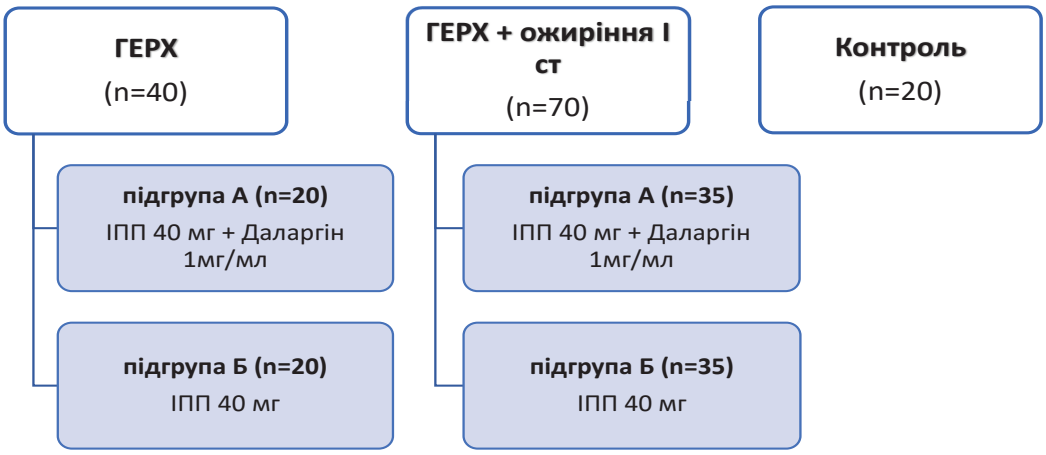

Рисунок 1. Дизайн дослідження

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами лабораторного обстеження рівень NO2 в плазмі крові у групі ГЕРХ з ожирінням становив 2,93±0,08 мкмоль/л, що достовірно нижче за показник 3,59±0,21 мкмоль/л групи ГЕРХ без супутньої патології (p<0,001). Рівень сумарних стабільних метаболітів NO2 + NO3 в крові виявився нижчим в групі ГЕРХ з супутнім ожирінням 27,09±0,54 мкмоль/л, ніж в групі ізольованої ГЕРХ 29,24±0,82 мкмоль/л (p=0.0012). Показники стабільних метаболітів крові NO2 та NO2+NO3 групи контролю відповідно – 5,59±0,22 мкмоль/л та 33,94±0,72 мкмоль/л, що значно перевищує показники 1-ї та 2-ї групи (p<0,001).

При порівнянні рівнів NO2 сечі виявлено, що в групі ГЕРХ без супутньої патології даний показник був достовірно вищим за показник групи ГЕРХ з ожирінням – 79,96±2,74 мкмоль/л проти 89,85±2,92 мкмоль/л (p<0.001). Результати NO2 + NO3 сечі показали, що рівень сумарних стабільних метаболітів суттєво вищим виявився в групі ізольованої ГЕРХ – 180,35±3,60 мкмоль/л проти 167,74±2,53 мкмоль/л (p<0.001). Тобто, виходячи з отриманих даних, можна зробити висновок, що у хворих з надмірною вагою стан ендотеліальної дисфункції значно вираженіший порівняно з хворими ГЕРХ з нормальним ІМТ. Надлишок жирової тканини – додатковий фактор прогресування ГЕРХ.

Для встановлення взаємозв'язків між маркерами ендотеліальної дисфункції, показниками клінічного перебігу ГЕРХ, моторно-евакуаторних порушень, показниками адипоцитарної гормональної секреції здійснено кореляційний аналіз. В групі ГЕРХ встановлено сильний зворотній зв'зок між NO2, NO2+NO3 крові та показниками GERD-HRQL: печією, регургітацією та загальним балом впливу, зворотній зв'язок помірної сили між NO2, NO2+NO3 крові та ТПЖ, ТВЖ, сильний зворотній зв'язок між NO2, NO2+NO3 крові та рівнем лептину крові у жінок, помітний зворотній з'вязок у чоловіків, помірну пряму залежність між NO2, NO2+NO3 крові та показниками кислотності в антрумі, тілі та н/3 стравоходу за даними pH-метрії, помірну обернену залежність між NO2, NO2+NO3 та показниками УЗД: ширини н/3 стравоходу, d СОД, ТСС. Оскільки рівень лептину статистично відрізнявся серед жінок та чоловіків групи ГЕРХ без супутньої патології (p<0,001), то кореляційні зв'язки між показниками стабільних метаболітів оксид азоту та рівнем лептину обчислювали окремо по статям.

Також у групі ізольованої ГЕРХ підтверджено кореляційні зв'язки між NO2, NO2+NO3 сечі та наступними даними: печією, та загальним балом впливу за опитувальником GERD-HRQL – сильний зворотній зв'язок, регургітацією – помітний зворотній зв'язок. Виявлено зворотню кореляцію середньої сили між NO2, NO2+NO3 сечі та ТПЖ, ТВЖ, шириною н/3 стравоходу,

d СОД, ТСС за даними УЗД, пряму залежність середньої сили між NO2, NO2+NO3 сечі та рівнем кистлотності за pH-метрією в антральному відділі шлунка, н/3 стравоходу, помітної сили кореляцію між NO2, NO2+NO3 сечі та рівнем кислотності в тілі шлунка. Виявлено сильну зворотню кореляцію між NO2, NO2+NO3 сечі та лептином у жінок, помітну зворотну кореляцію між NO2, NO2+NO3 сечі та лептином у чоловіків, помітну пряму кореляцію між між NO2, NO2+NO3 сечі та pH в корпусі шлунка в піддослідних групи.

В групі ГЕРХ з коморбідним ожирінням зафіксовано наступні кореляції: сильна обернена між NO2, NO2+NO3 крові та печією за GERD-HRQL, помітна обернена з загальним балом впливу за GERD-HRQL; помірної сили зв'язок між NO2, NO2+NO3 крові та регургітацією за GERD-HRQL, ТПЖ, ТВЖ, рівнем лептину крові, шириною н/3 стравоходу, d СОД, ТСС за результатами УЗД; пряму кореляцію помірної сили між NO2, NO2+NO3 крові та результатами pH-метрії.

Крім цього в групі ГЕРХ з ожирінням виявлені помірні обернені кореляційні зв'язки між метаболітами оксиду азоту сечі NO2, NO2+NO3 та показниками GERD-HRQL (печією, регургітацією, загальним балом впливу), результатами УЗД, ТВЖ, лептином крові та пряму помірну залежність з показниками кислотності в антрумі, корпусі та н/3 стравоходу за pH-метрією.

Більш детально з статистичними розрахунками можна ознайомитись в таблиці 1.

Таблиця 1

Кореляційний аналіз між маркерами ендотеліальної дисфункції і даними клінічного, лабораторного та інструментального обстеження

Метод обстеження	GERD-HRQL			УЗД					pH-метрія			ІФА
	печія	регургітація	Заг.бал впливу	Шириною н/3 стравоходу	d СОД	ТСС	ТПЖ	ТВЖ	Корпусу шлунка	Антрального відділу шлунка	н/3 стравоходу	Лептин крові, нг/мл
Група ГЕРХ												
NO2 крові, мкмоль/л	- 0.72 p<0.01	- 0.59 p=0.0062	- 0.70 p<0.01	- 0.52 p=0.0058	- 0.36 p=0,022	- 0.45 p=0,0035	- 0.37 p=0.018	-0.36 p=0.022	0.50 p=0.001	0.38 p=0,015	0.40 p=0.022	- 0.75 Жін. - 0.68 Чол.
NO2 + NO3 крові, мкмоль/л	- 0.78 p<0.01	- 0.71 p<0.01	- 0.87 p<0.01	- 0.36 p=0.022	- 0.43 p=0,0056	- 0.45 p=0,0035	- 0.40 p=0.010	-0.37 p=0.018	0.52 p=0.0005	0.48 p=0.001	0.32 p=0,044	- 0.73 Жін - 0.50 Чол.
NO2 сечі, мкмоль/л	- 0.69 p<0.01	- 0.52 p=0.0058	- 0.63 p<0.01	- 0.55 p=0,0023	- 0.43 p=0,0056	- 0.35 p=0,026	- 0.33 p=0.037	-0.35 p=0,026	0.56 p=0.0001	0.32 p=0,044	0.40 p=0.022	- 0.68 Жін - 0.47 Чол.
NO2 + NO3 сечі, мкмоль/л	- 0.79 p<0.01	- 0.68 p<0.01	- 0.82 p<0.01	- 0.41 p=0,0086	- 0.32 p=0,044	- 0.38 p=0,015	- 0.46 p=0.002	-0.35 p=0,026	0.52 p=0.0058	0.33 p=0.037	0.35 p=0,026	- 0.76 Жін - 0.55 Чол.
Група ГЕРХ + ожиріння												
NO2 крові, мкмоль/л	- 0.66 p<0.01	- 0.48 p<0.01	- 0.50 p<0.01	- 0.54 p<0.01	- 0.43 p=0.0002	- 0.40 p=0.0006	- 0.46 p<0.01	-0.40 p=0.0006	0.50 p<0.01	0.40 p=0.0006	0.38 p=0.001	- 0.50 p<0.01
NO2 + NO3 крові, мкмоль/л	- 0.80 p<0.01	- 0.52 p<0.01	- 0.59 p<0.01	- 0.48 p<0.01	- 0.37 p=0.001	- 0.35 p=0.002	- 0.44 p<0.01	-0.39 p=0.0009	0.45 p<0.01	0.44 p<0.01	0.39 p=0.0009	- 0.46 p<0.01
NO2 сечі, мкмоль/л	- 0.50 p<0.01	- 0.26 p=0.029	- 0.37 p=0.001	- 0.43 p=0.0002	- 0.33 p=0.005	- 0.25 p=0.037	- 0.37 p=0.001	-0.38 p=0.001	0.39 p=0.0009	0.44 p<0.01	0.46 p<0.01	- 0.40 p=0.0006
NO2 + NO3 сечі, мкмоль/л	- 0.49 p<0.01	- 0.42 p=0.0002	- 0.46 p<0.01	- 0.52 p<0.01	- 0.45 p<0.01	- 0.35 p=0.002	- 0.20 p>0.05	-0.32 p=0.007	0.43 p=0.0002	0.37 p=0.001	0.37 p=0.001	- 0.43 p=0.0002

При повторному обстеженні після проведеного курсу лікування у пацієнтів обох груп відзначалася позитивна динаміка, а саме підвищення рівнів нітритів NO2 та сумарних метаболітів NO2 + NO3 в сечі та крові (p<0,01).

Серед хворих ГЕРХ без супутньої патології в підгрупі А, що приймала додатково Даларгін, показники стабільних метаболітів оксиду азоту виявилися достовірно вищими за показники підгрупи Б: NO2 крові 4,67±0,23 мкмоль/л проти 4,03±0,30 мкмоль/л (p=0,002), NO2+NO3 крові 32,54±0,88 мкмоль/л проти 31,10±1,10 мкмоль/л (p=0,026). Результати NO2 сечі після лікування переважали у підгрупі А 87,01±3,09 мкмоль/л, порівняно з підгрупою

Б 82,89±3,58 мкмоль/л, однак статистично значущої різниці не встановлено (p=0,074). Динаміка метаболітів NO2+NO3 сечі була вираженішою в підгрупі А з додатковим призначенням Даларгіну: 193,03±4,10 мкмоль/л порівняно з підгрупою Б – 186,57±5,01 мкмоль/л (p=0,050).

Проаналізуймо дані групи ГЕРХ з коморбідним ожирінням після курсу терапії. Динаміка показника NO2 крові у підгрупі А була більш вираженою, ніж в підгрупі Б, а саме 3,53±0,12 мкмоль/л проти 3,16±0,12 мкмоль/л (p<0,0001). Аналогічні результати отримали відносно NO2+NO3 крові: 31,08±0,77 мкмоль/л в підгрупі А та 29,97±0,81 мкмоль/л (p=0.047).

З'ясувалося, що метаболіти NO2 сечі в підгрупі А достовірно вищі – 76,01±2,61 мкмоль/л за метаболіти підгрупи Б – 70,08±2,67 мкмоль/л (p=0,0027). Сумарні метаболіти NO2 + NO3 сечі в підгрупі А переважали за рівень підгрупи Б – 181,03±3,11 мкмоль/л проти 174,02±3,25 мкмоль/л (p=0,0032). Результати представлені на рисунку 3.

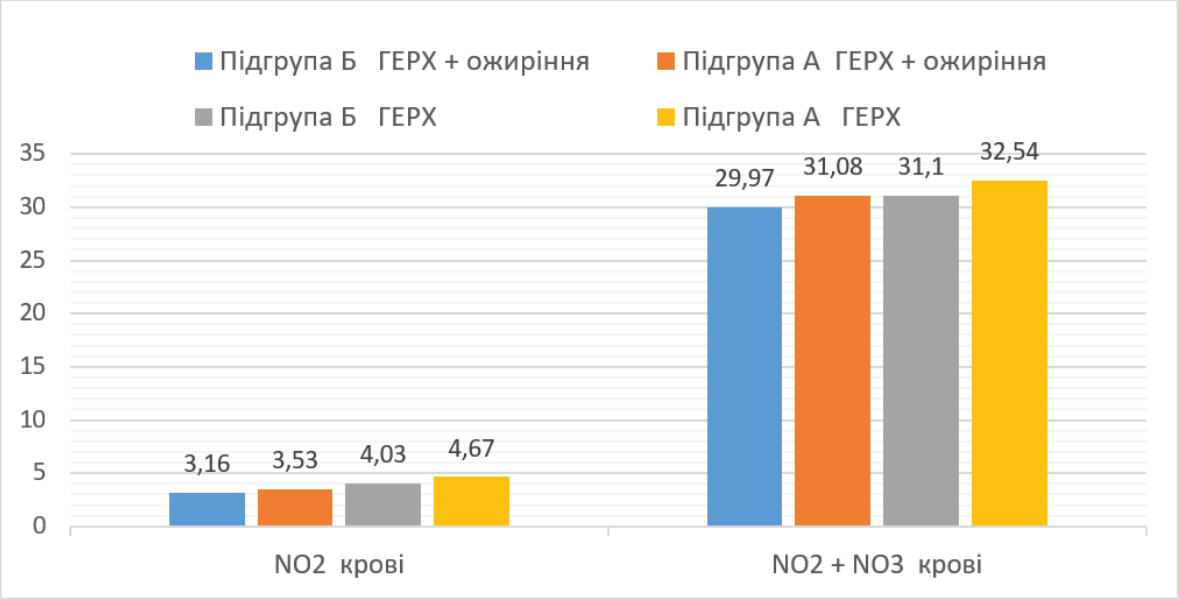

Рисунок 2. Рівень метаболітів NO в крові після терапії

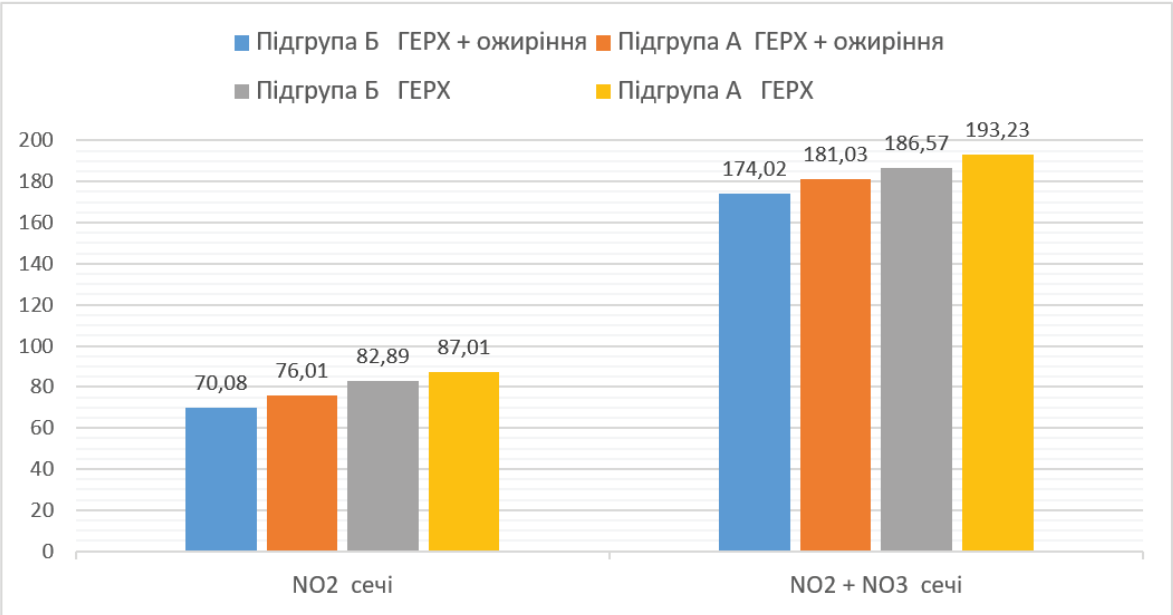

Рисунок 3. Рівень метаболітів NO сечі після терапії

Спираючись на результати виконаного дослідження, прийом пептидної сполуки тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцил-аргініну діацетату додатково до стандартної терапії має доведену ефективність та очевидні переваги, а саме: більш значуще зростання стабільних метаболітів оксид азоту крові та сечі та усунення ендотеліальної дисфункції, як в хворих ГЕРХ з надлишковою вагою, так і хворих без супутньої патології, що допомагає досягти більш оптимального результату лікування.

ДИСКУСІЯ

Оксид азоту – невелика газоподібна сполука, яка бере участь в якості регулюючого медіатора у великій кількості фізіологічних та патофізіологічних процесів. Вперше молекула оксид азоту була представлена медичній спільноті 35 років тому як фактор ендотеліальної релаксації (EDRF). Відкриття цієї сполуки принесло у 1998 р. дослідникам Роберту Ф. Фурчготту, Феріду Мураду та Луї Дж. Ігнарро Нобелівську премію в галузі медицини та фізіології [16]. В результаті активних досліджень протягом двох десятиліть, виявлено, що NO відіграє важливу роль у регуляції артеріального тиску через механізми ендотелійзалежної вазорелаксації [14, 27], контролює процеси реабсорбції води та натрію в проксимальному відділі звивистих канальців нирок [28], бере участь регуляції синтезу гормонів щитовидної залози [1], модулює секрецію інсуліну та засвоєння глюкози [10]. В деяких дослідженнях стверджується, що NO відповідає за терморегуляцію, апетит та сприйняття болю [2].

У центральній нервовій системі у відповідь на зміни артеріального тиску, гіпоксію та гіперкапнію NO викликає дилятацію судин головного мозку [19]. Через гальмівні та збудливі нервові імпульси NO бере участь у регуляції тонусу гладких м'язів шлунково-кишкового тракту, дихальних та сечовивідних шляхів [3].

Варто відмітити, що пропри жвавий інтерес науковців, питання ролі NO в функціонуванні травної системи досліджено недостатньо. В дослідженні Tian-Yu Liang, et al. [15], стверджується, що NO, синтезований нейрональною або ендотеліальною NO-синтазою, підтримує цілісність слизової оболонки шлунка та стравоходу, регулюючи кровотік, зменшуючи лейкоцитарну інфільтрацію, нормалізуючи секрецію бікарбонатів й шлункового слизу. В свою чергу оксид азоту синтезований iNOS, сприяє збільшенню вразливості слизової оболонки ШКТ перед факторами агресії, пошкодженню тканин та запаленню [17]. У роботі Farré, R. припускається, що NO бере участь у розслабленні нижнього стравохідного сфінктеру (LES) [9].

Проаналізувавши опрацьовані наукові дані та отримані результати власного дослідження, можна припустити, що зниження синтезу оксид азоту відіграє вагому роль у розвитку ГЕРХ та прогресуванні захворювання.

ВИСНОВКИ

1. При дослідженні стану ендотеліальної дисфункції у хворих ГЕРХ з супутнім ожирінням та хворих ГЕРХ з нормальним ІМТ виявлено суттєве зниження рівнів стабільних метаболітів NO2, NO2+ NO3 в плазмі крові та сечі, порівняно з контрольною групою здорових осіб ($p<0,001$). При цьому в групі ГЕРХ з коморбідним ожирінням виявлено значніше зниження показників, ніж в групі ГЕРХ без супутньої патології.

2. Встановлено пряму кореляційну залежність між рівнем метаболітів оксиду азоту крові й сечі та кислотністю в шлунку та нижній третині стравоходу; обернену залежність між метаболітами NO та ступенем моторно-функціональних порушень ШКТ за даними УЗД, обернену залежність між рівнями метаболітів NO та вираженістю клінічних проявів за результатами опитувальника GERD-HQRL, від'ємну кореляцію між рівнями оксид азоту та рівнем гормональної секреції лептину адипоцитами.

3. Додаткове включення пептидної сполуки – даларгіну до протоколу лікування ГЕРХ має значні переваги щодо корекції стану ендотеліальної дисфункції порівняно з однокомпонентною схемою терапії ІПП.

Перспективи подальших досліджень. Проведене дослідження обґрунтувало необхідність та доцільність додаткового визначення рівнів оксиду азоту в крові та сечі у хворих на ГЕРХ з метою відстеження динаміки перебігу захворювання та результативності проведеного лікування. Застосування препарату тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцил-аргініну діацетат потребує подальшого вивчення задля визначення його впливу на патогенетичні ланки захворювання та потенціальної користі щодо покращення якості життя хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу.

ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Робота виконана у межах науково-дослідних робіт кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України «Механізми формування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби з супутньою патологією та розробка методів її патогенетичної корекції у студентів», (№ держреєстрації – 0110U002441). Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ НОРМ

Протокол дослідження був схвалений та затверджений етичною комісією Харківської медичної академії післядипломної освіти. В процесі роботи дотримувались принципів Гельсінської декларації

Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Пацієнти були ознайомлені з метою, методами дослідження, очікуваними результатами, користю та можливими побічними ефектами, також піддослідним повідомлено про можливість припинення участі за власним бажанням в будь-який момент без пояснення причини. Всі учасники підписали добровільну інформовану згоду.

REFERENCES

1. Ahmad, A., Dempsey, S. K., Daneva, Z., Azam, M., Li, N., Li, P. L., & Ritter, J. K. (2018). Role of nitric oxide in the cardiovascular and renal systems. International journal of molecular sciences, 19(9), 2605.
2. Bahadoran Z., Mirmiran P., Ghasemi A. (2020). Role of nitric oxide in insulin secretion and glucose metabolism. Trends Endocrinol. Metab, 31: 118-13
3. Carter K.J., Ward A. T., Kellawan J. M., Eldridge M. W., Al-Subu A,.Walker B.J., Lee J. W., Wieben O., Schrage W. G. (2021). Nitric oxide synthase inhibition in healthy adults reduces regional and total cerebral macrovascular blood flow and microvascular perfusion. J. Physiol; 599: 4973-4989.
4. Chang, M. L., Yang, Z., Yang, S. S. (2020). Roles of adipokines in digestive diseases: markers of inflammation, metabolic alteration and disease progression. International Journal of Molecular Sciences, 21(21), 8308.
5. Costa, M., Spencer, N. J., Brookes, S. J. H. (2021). The role of enteric inhibitory neurons in intestinal motility. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical, 235. https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102854
6. da Silva, G. M., da Silva, M. C., Nascimento, D. V. G., Lima Silva, E. M., Gouvêa, F. F. F., de França Lopes, L. G., Araújo, A. V., Ferraz Pereira, K. N., de Queiroz, T. M. (2021). Nitric oxide as a central molecule in hypertension: Focus on the vasorelaxant activity of new nitric oxide donors. In Biology (Vol. 10, Issue 10). https://doi.org/10.3390/biology10101041
7. Doulias, P. T., Tenopoulou, M. (2020). Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism. In F1000Research (Vol. 9). https://doi.org/10.12688/f1000research.19998.1
8. Eusebi, L. H., Ratnakumaran, R., Yuan, Y., Solaymani-Dodaran, M., Bazzoli, F., Ford, A. C. (2018). Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: A meta-analysis. Gut, 67(3). https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589
9. Farré, R. Pathophysiology of gastro-esophageal reflux disease: A role for mucosa integrity? (2013). Neurogastroenterol. Motil, 25, 783-799.
10. Gluvic, Z. M., Obradovic, M. M., Sudar-Milovanovic, E. M., Zafirovic, S. S., Radak, D. J., Essack, M. M., Bajic, V. B., Takashi, G., Isenovic, E. R. (2020). Regulation of nitric oxide production in hypothyroidism. Biomedicine & pharmacotherapy, 124, 109881. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109881
11. Goyal, R. K., Guo, Y., Mashimo, H. (2019). Advances in the physiology of gastric emptying. In Neurogastroenterology and Motility (Vol. 31, Issue 4). https://doi.org/10.1111/nmo.13546
12. Idrizaj, E., Traini, C., Vannucchi, M. G., Baccari, M. C. (2021). Nitric oxide: From gastric motility to gastric dysmotility. In International Journal of Molecular Sciences (Vol. 22, Issue 18). https://doi.org/10.3390/ijms22189990
13. Idrizaj, E.; Garella, R.; Squecco, R.; Baccari, M.C. (2019). Adipocytes-released Peptides Involved in the Control of Gastrointestinal Motility. Curr. Protein Pept. Sci., 20, 614-629.
14. Iverson, N. M., Hofferber, E. M., & Stapleton, J. A. (2018). Nitric oxide sensors for biological applications. Chemosensors, 6(1), 8.
15. Liang, T. Y., Deng, R. M., Li, X., Xu, X., & Chen, G. (2021). The role of nitric oxide in peptic ulcer: a narrative review. Medical gas research, 11(1), 42-45. https://doi.org/10.4103/2045-9912.310059
16. Lundberg, J. O., & Weitzberg, E. (2022). Nitric oxide signaling in health and disease. Cell, 185(16), 2853-2878. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.010
17. Magierowski, M., Magierowska, K., Kwiecien, S., & Brzozowski, T. (2015). Gaseous mediators nitric oxide and hydrogen sulfide in the mechanism of gastrointestinal integrity, protection and ulcer healing. Molecules (Basel, Switzerland), 20(5), 9099-9123. https://doi.org/10.3390/molecules20059099
18. Miron, I., Dumitrascu, D. L. (2019). Gastrointestinal motility disorders in obesity. In Acta Endocrinologica (Vol. 15, Issue 4). https://doi.org/10.4183/aeb.2019.497
19. Morley, J.E.; Farr, S.A.; Sell, R.L.; Hileman, S.M.; Banks, W.A. (2011). Nitric oxide is a central component in neuropeptide regulation of appetite. Peptides, 32, 776-780.
20. Papi, S., Ahmadizar, F., Hasanvand, A. (2019). The role of nitric oxide in inflammation and oxidative stress. In Immunopathologia Persa, Vol. 5, Issue 1. https://doi.org/10.15171/ipp.2019.08
21. Park, S. K., Lee, T., Yang, H. J., Park, J. H., Sohn, C. I., Ryu, S., Park, D. I. (2017). Weight loss and waist reduction is associated with improvement

in gastroesophageal disease reflux symptoms: A longitudinal study of 15 295 subjects undergoing health checkups. Neurogastroenterology and Motility, 29(5). https://doi.org/10.1111/nmo.13009
22. PishKenari, F. N., Qujeq, D., Bonahi, S. S. M., Kashifard, M., Hajian -Tilaki, K. (2022). Nitric oxide and inducible nitric oxide synthase levels in EE and NERD patients. Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench, 15(1). https://doi.org/10.22037/ghfbb.vi.2390
23. Richter, J. E., Rubenstein, J. H. (2018). Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology, 154(2). https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.045
24. Savarino, V., Marabotto, E., Zentilin, P., Furnari, M., Bodini, G., de Maria, C., Tolone, S., de Bortoli, N., Frazzoni, M., & Savarino, E. (2020). Pathophysiology, diagnosis, and pharmacological treatment of gastro-esophageal reflux disease. In Expert Review of Clinical Pharmacology (Vol. 13, Issue 4). https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1752664
25. Serreli, G., & Deiana, M. (2023). Role of Dietary Polyphenols in the Activity and Expression of Nitric Oxide Synthases: A Review. In Antioxidants (Vol. 12, Issue 1). https://doi.org/10.3390/antiox12010147
26. Szomstein, S., Cracco, A., Melendez-Rosado, J. (2021). Motility disorders: Workup and evaluation. In Benign Esophageal Disease: Modern Surgical Approaches and Techniques. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51489-1_9
27. Waghe, P.; Sarath, T.S.; Gupta, P.; Kandasamy, K.; Choudhury, S.; Kutty, H.S.; Mishra, S.K.; Sarkar, S.N. (2015). Arsenic causes aortic dysfunction and systemic hypertension in rats: Augmentation of angiotensin II signaling. Chem. Biol. Interact, 237, 104-114.
28. Zhang, H.; Wu, J.; Dong, H.; Khan, S.A.; Chu, M.L.; Tsuda, T. (2014). Fibulin-2 de ciency attenuates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy by reducing transforming growth factor-β signalling. Clin. Sci., 126, 275-288.

Summary

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: STUDY OF COMMON PATHOGENETIC MECHANISMS AND WAYS OF CORRECTION

Oksana M. Kashyrtseva[1], Alina Ye. Novokhatnia[1], Liudmyla O. Khomenko[1], Aleksey A. Oparin[2], Tetiana M. Oparina[2]

1 – Educational Research Institute for Postgraduate Training at Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine
2 – Ukrainian Humanitarian Institute, Bucha, Ukraine

The aim. To determine the role and place of endothelial dysfunction in the pathogenesis of comorbid gastroesophageal reflux disease (GERD) and obesity by studying the levels of nitric oxide (NO) metabolites in blood and urine. To evaluate the efficacy and benefits of the prescribed therapy, which included the additional inclusion of a peptide compound analogous to leu-enkephalin tyrosine-2-alanine-glycine-phenylalanine-leucyl-arginine diacetate (Dalargin).
Materials and methods. Clinical manifestations were assessed using the GERD-HRQL questionnaire, levels of stable nitric oxide metabolites NO2 and total metabolites NO2 + NO3 were determined by spectrophotometric method, leptin levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay, pH-metry and motor function was studied by ultrasound. 130 patients were examined, including 70 patients with GERD with comorbid obesity of the first degree, 40 patients with GERD without concomitant pathology and 20 healthy individuals. The study was divided into 3 groups.
Results. It was determined that the levels of stable metabolites NO2, NO2 + NO3 in blood and urine in the group of GERD with obesity are significantly lower than in the group of isolated GERD ($p<0.001$). A direct correlation between the level of nitric oxide metabolites in blood and urine and acidity in the stomach and oesophagus was established; an inverse relationship between NO metabolites and the degree of gastrointestinal motor and functional disorders, the severity of clinical manifestations, and the level of hormonal secretion by adipocytes. The supplemental inclusion of Dalargin improved the effectiveness and quality of pathogenetic therapy and achieved a more positive disease dynamics and is recommended for prescription in practice.
Conclusions. Obesity is a predictor of a more severe course of GERD and more severe endothelial dysfunction. There is a correlation between the severity of endothelial dysfunction and the degree of functional, motor and secretory disorders of the stomach and oesophagus.

Keywords: **gastroesophageal reflux disease, GERD, obesity, nitric oxide, endothelial dysfunction, leptin, NOS synthase**