



Г. Д. Фадєєнко, В. Ю. Гальчінська, В. М. Чернова,
І. Е. Кушнір, Т. А. Соломенцева

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої
НАМН України», Харків

Роль дисфункції ендотелію в розвитку та прогресуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в поєднанні з ішемічною хворобою серця

Мета — дослідити маркери ендотеліальної дисфункції у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріали та методи. Обстежено 37 хворих на ГЕРХ у поєднанні з ІХС (основна група), 30 хворих на ГЕРХ (група порівняння) і 10 практично здорових осіб (контрольна група). Концентрацію ендотеліну-1 (ЕТ-1) у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів Endothelin (1—21) ELISA Kit. Виділення десквамованих циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) у збагаченій тромбоцитами плазмі здійснювали за методом J. Pladoves з кількісним аналізом з використанням камери Горяєва (10 мкл). Експресію ЕТ-1 у слизовій оболонці (СО) стравоходу виявляли непрямим імуногістохімічним пероксидазним методом за допомогою моноклональних антитіл до ЕТ. Поширеність експресії ЕТ-1 оцінювали за відносною площею імунопозитивних структур. Морфометричне визначення об'ємного відсотка імунопозитивних клітин у гістологічних препаратах біоптатів стравоходу проводили за допомогою комп'ютерної морфометричної програми BioVision.

Результати. Виявлено істотне підвищення сироваткової концентрації ЕТ-1 як при ізольованій патології, так і при поєднанні ГЕРХ та ІХС. Високий вміст ЕТ-1 у сироватці крові асоціювався зі збільшенням його експресії в СО стравоходу. У хворих обох груп підвищення рівня ЕТ-1 у сироватці крові супроводжувалося зростанням кількості десквамованих ЦЕК і вираженішими морфофункціональними порушеннями стану СО стравоходу.

Висновки. Підвищення концентрації ЕТ-1 у крові та його експресії в СО стравоходу, а також кількості десквамованих ЦЕК свідчить про патогенетичну роль дисфункції ендотелію в розвитку і прогресуванні запально-деструктивних процесів у СО стравоходу у хворих на ГЕРХ у поєднанні з ІХС. ЕТ-1 може відігравати провідну роль у розвитку катарального та ерозивного ураження стравоходу і бути предиктором збільшення ускладнень у хворих з поєднаною патологією.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, ендотелін-1, циркулюючі ендотеліальні клітини, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ішемічна хвороба серця.

Вивчення функціонального стану ендотелію довело його головну роль у підтримці загального гомеостазу як у фізіологічних, так і в патологічних умовах. Судинний ендотелій — це поверхня, яка динамічно змінюється. Її структурні та функціональні властивості реагують на стимули як локальні, так і системні. Ендотелій відіграє ключову роль у стимуляції судинного тону, продукує вазоактивні речовини та бере участь у процесах гомеостазу, гемостазу і запалення. Одним з найважливіших регуляторів функціональ-

ного стану ендотелію є біологічно активний пептид широкого спектра дії — ендотелін-1 (ЕТ-1) [4]. Порушення функції ендотелію спричиняє реалізацію більшості ланок патогенезу різних захворювань, зокрема патології органів травлення. Не можна виключити участь порушення функціонального стану ендотелію та ендотеліальних чинників у формуванні кислотозалежних захворювань, таких як гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). Це стосується також коморбідних станів, при яких основне захворювання поєднується з патологією серцево-судинної системи, зокрема з ішемічною хворобою серця (ІХС) [2].

Мета роботи — дослідити маркери ендотеліальної дисфункції у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця.

Матеріали та методи

В умовах спеціалізованого відділення гастроентерології ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» обстежено 67 пацієнтів, котрі перебували на стаціонарному та поліклінічному лікуванні в клініці Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої, з них 40 чоловіків та 27 жінок (середній вік — $(52,7 \pm 5,2)$ року).

До основної групи залучено 37 хворих на ГЕРХ у поєднанні з ІХС (12 жінок, 25 чоловіків, середній вік — $(61,2 \pm 3,6)$ року), до групи порівняння — 30 хворих на ГЕРХ (15 жінок, 15 чоловіків, середній вік — $(59,4 \pm 4,8)$ року), до групи контролю — 10 практично здорових осіб.

Концентрацію ET-1 у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів Endothelin (1–21) ELISA Kit (Biomedica, Австрія).

Виділення та кількісний аналіз десквамованих циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) у збагаченій тромбоцитами плазмі здійснювали за методом J. Hladovc [6]. Підрахунок кількості ЦЕК проводили в камері Горяєва (10 мкл).

Для морфологічного та імуногістохімічного дослідження використовували біопсійний матеріал, який отримували під час відеоезофагогастродуоденоскопії зі слизової оболонки (СО) дистального відділу стравоходу на 3 см вище за умовну циркулярну лінію, яка сполучає проксимальні кінці складок шлунка.

Для гістологічного аналізу застосовували забарвлення гематоксиліном та еозином. Дослідження проводили на препаратах СО з ознаками рефлюкс-езофагіту та порівнювали їх з препаратами незміненої СО стравоходу (відсутність макроскопічних виявів запалення при ендоскопії та будь-яких ознак патологічних змін епітелію, видовження сосочків, склерозу, набряку та клітинного інфільтрату при гістологічному аналізі (контрольна група)).

Експресію ET-1 виявляли на парафінових зрізах завтовшки 5 мкм непрямым імуногістохімічним пероксидазним методом з використанням моноклональних антитіл до ET (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., США). Для диференціювання структур тканин зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном за Майєром. Візуалізацію проводили з використанням системи детекції UltraVision LP (ThermoScientific, Велика Британія). Поширеність експресії досліджува-

них маркерів оцінювали за відносною площею імунопозитивних структур.

Обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми SPSS 13. Отримані результати вважали статистично значущими за умови $p < 0,05$. Дані наведено у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення.

Результати та обговорення

Ендотелій модулює судинні реакції за допомогою вазодилатаційних (простациклін, оксид азоту, фактор гіперполяризації, карбонмонооксид, натрійуретичний пептид, адреномедулін) і вазоконстрикторних (ЕТ, тромбоцитарний активуючий фактор, ангіотензин II, простагландин Н тощо) речовин, синтез яких відбувається під дією гуморальних і механічних чинників [5]. До гуморальних регуляторів продукції вазоактивних речовин ендотелієм належать брадикінін, ацетилхолін, АДФ, тромбін, серотонін, гістамін, адреналін, норадреналін та ін. Інтенсивність і спрямованість судинорухових реакцій під дією вазоактивних речовин зумовлені станом внутрішнього шару судинної стінки. Можна виділити кілька основних груп стимулювальних чинників, які спричиняють синтез вазорелаксуючих субстанцій ендотелієм: 1) зміна напруження зрушення (швидкість кровотоку і в'язкість крові); 2) вплив тромбоцитарних медіаторів (серотоніну, АДФ, тромбіну); 3) вплив циркулюючих або локальних медіаторів (катехоламінів, вазопресину, ацетилхоліну, брадикініну, гістаміну тощо).

У нормі у відповідь на зазначені стимулювальні чинники ендотелій посилює синтез чинників релаксації, які мають судинорухові, антитромбогенні та захисні властивості. За тривалої дії подразників, серед яких можуть бути атерогенні та модифіковані ліпопротеїди, циркулюючі імунні комплекси, вільні радикали, цитокіни та інші ушкоджувальні субстанції, або при порушенні цілісності ендотелію відбувається поступове виснаження і порушення синтезуючої функції ендотелію, переважною відповіддю ендотелію на дію стандартних подразників стають вазоконстрикція і проліферація.

Вважають, що найпотужнішими вазоконстрикторними речовинами є ендотеліни. Вони вивільняються ендотеліальними та іншими клітинами у відповідь на тканинну гіпоксію або ушкодження (механічне або імунне). Сімейство ендотелінів містить три схожих за структурою пептиди: ET-1, ET-2 і ET-3, з них лише перший тип синтезується ендотеліальними клітинами.

Участь ET-1 в ендокринній функції ендотелію вивчають у дослідженнях патогенезу захворю-

вань органів травлення. У кількох роботах вивчено роль дифузної ендокринної системи у виникненні та прогресуванні ГЕРХ [13]. Показано, що ГЕРХ в осіб молодого віку виникає і рецидивує на тлі хронічного гастриту з гіперплазією епітеліальних клітин антрального відділу шлунка, які продукують NO-синтазу та ET-1 при нормальних морфометричних показниках епітеліальних клітин стравоходу. На думку авторів, гіперпродукція NO і ET-1 в антральному відділі шлунка створює передумови для виникнення моторних розладів і рефлюксу.

Показано, що ET-1 має широкий спектр біологічних ефектів, які пов'язані з оксидом азоту: передача нервових імпульсів, вплив на моторику шлунково-кишкового тракту і шлункову секрецію, мікроциркуляцію та цитопротекцію [15].

Ендотелін-1 діє паракринним способом на рецептори гладеньких м'язів судин стравоходу і шлунка, що призводить до їх скорочення, та автокринно-паракринним способом — на ендотеліальні клітини, спричиняючи продукцію вазорелаксантів, і зокрема оксиду азоту. Таким чином, за допомогою одного і того самого чинника різними механізмами реалізуються протилежні судинні реакції (скорочення і розслаблення).

Ендотелін стимулює секрецію гастрину G-клітинами, тонізує нижній стравохідний сфінктер і безпосередньо посилює моторику шлунка. Гіпоплазія та зниження функціональної активності ET-1-імунореактивних клітин прямо або опосередковано сприяють зниженню тонуусу нижнього стравохідного сфінктера, дисфункції моторної діяльності стравоходу і шлунка, підсилюють кислотно-пептичну агресію в стравоході.

Установлено підвищення рівня ET-1 і васкуло-ендотеліального фактора росту в плазмі крові при синдромі подразненого кишечника. Максимальні показники виявлено у хворих із запором. При больовій формі їх вміст трохи нижчий, а у хворих з діареєю підвищення рівня ET-1 є мінімальним [12]. Іншими авторами виявлено підвищений вміст ET-1 у крові при загостренні виразкової хвороби дванадцятипалої кишки [18].

Ендотеліальна дисфункція — важлива патогенетична ланка розвитку багатьох серцево-судинних захворювань, зокрема атеросклерозу [7]. Посилення експресії ET-1 виявлено як у клінічних дослідженнях атеросклерозу, так і в його експериментальних моделях, причому рівень ET-1 у крові корелює з тяжкістю патологічного процесу [16]. Встановлено також підвищення експресії ET-1 у гладеньком'язових клітинах коронарних артерій з атеросклеротичними ушкодженнями порівняно з такими клітинами артерій

без атеросклеротичних бляшок. При цьому ET-1 асоційований переважно з атеросклеротичними бляшками, особливо з ділянками з високим вмістом моноцитів/макрофагів.

Імуногістохімічне дослідження біопсійного матеріалу виявило, що в препаратах незміненої СО стравоходу ендотелін-позитивне забарвлення мало дифузно-осередковий характер та розподілялось у стінках судин у незначній кількості. Імунореактивність ET-1 була суттєво вищою при рефлюкс-езофагіті порівняно з контролем, а найбільш виражена експресія ET-1 мала місце в стінках судин, прилеглих до зони ушкодження, там, де відбувається розвиток запального процесу і запуск механізмів репарації. Підвищення імунореактивності ET безпосередньо в зонах, уражених патологічним процесом, свідчить про специфічність цієї реакції при запальних та деструктивних ураженнях стравоходу [1].

Аналіз поширеності імунопозитивного фарбування виявив збільшення показників експресії ET як у групі хворих на ізольовану ГЕРХ, так і при коморбідній патології, порівняно з контрольною групою (таблиця). У хворих на ГЕРХ у поєднанні з ІХС експресія ET клітинами СО стравоходу була найбільш вираженою та перевищувала показники контрольної групи більш ніж у 4 рази.

Причини підвищення тканинної концентрації ET-1 нині дискутуються. Разом з підвищенням експресії преендотеліну-1 збільшення ET-1 у тканинах може бути наслідком інтенсифікації продукції ET з В-ендотеліну за допомогою ендотелінконвертази. Зміна продукції ET-1 може також зумовлюватися зменшенням його кліренсу. Показано існування в тканинах механізму локального кліренсу ET-1 за участю специфічних рецепторів ET типу В.

Зміни системного рівня ET та його тканинного розподілу не обов'язково збігаються, а в деяких випадках можуть мати обернену залежність. Проведене нами визначення концентрації ET-1 у периферичній крові хворих на ГЕРХ виявило суттєве її підвищення як при ізольованій патології, так і при поєднанні ГЕРХ та ІХС. Високі значення вмісту ET-1 у сироватці крові асоціювалися зі збільшенням його експресії в СО стравоходу.

За даними літератури, у нормі концентрація ET-1 у плазмі крові людини становить 0,1—1,0 фмоль/мл або цей пептид не виявляється зовсім. 75—80 % вивільненого ендотелієм ET-1 виявляють у гладеньком'язових клітинах судин. Період напіврозпаду ET-1 у плазмі крові дорівнює 4—7 хв, 80—90 % його інактивується під час першого проходження крізь судини легень.

Таблиця. Показники функціонального стану ендотелію у хворих на ізольовану гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та в поєднанні з ішемічною хворобою серця (M ± m)

Показник	Контрольна група (n = 10)	Ізольована ГЕРХ (n = 30)	ГЕРХ та ІХС (n = 37)
Кількість десквамованих ЦЕК, кл./10 мкл	5,61 ± 1,9	10,65 ± 2,12*	15,34 ± 2,91**
Рівень ендотеліну в сироватці крові, пмоль/л	0,43 ± 0,03	2,50 ± 0,51*	5,43 ± 0,98**
Експресія ендотеліну (відносна площа імунопозитивного фарбування), %	4,63 ± 0,82	11,58 ± 1,83*	19,47 ± 3,11**

Примітка. * Різниця щодо контрольної групи статистично значуща (p < 0,05).

** Різниця щодо пацієнтів з ізольованою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою статистично значуща (p < 0,05).

Ендотелін-1 утворюється безпосередньо перед секрецією, не накопичуючись в секреторних гранулах ендотеліальних клітин. Основними активаторами синтезу ЕТ-1 в організмі є гіпоксія, ішемія, гострий стрес [3]. Ці чинники активують транскрипцію мРНК, синтез попередників ЕТ та перетворення їх на ЕТ-1 унаслідок обмеженого протеолізу під впливом ендотелінперетворювального ферменту. Катехоламіни, ангіотензин II, ліпопротеїни високої щільності, фактори росту, тромбін, тромбоксан A₂, Ca²⁺-іонофор і форболовий ефір активують внутрішньоклітинні механізми синтезу ЕТ-1 без взаємодії з рецепторами плазмолемі шляхом безпосереднього впливу на протеїнкіназу C і вивільнення Ca²⁺ із саркоплазматичного ретикулуму [14].

До інгібіторів синтезу ЕТ належать натрійуретичні пептиди, простагландин E₂, простациклін та оксид азоту.

У фізіологічних концентраціях ЕТ-1 діє на ендотеліальні рецептори, спричиняючи вивільнення чинників релаксації, а у вищих — активує рецептори на клітинах гладеньких м'язів, стимулюючи стійку вазоконстрикцію [4]. Нині ЕТ-1 розглядають як одну з можливих причин розвитку і самопідтримки артеріальної гіпертензії. При взаємодії ендотеліну з рецепторами відбувається вивільнення іонів кальцію, які зв'язуються з кальмодуліном і активують механізми клітинного скорочення. Ендотелін також має виражену мітогенну активність щодо клітин ендотелію і гладеньком'язових клітин, а отже, здатний спричиняти гіпертрофію гладеньком'язових клітин. Тому логічно припустити, що підвищена експресія ЕТ є незалежним чинником розвитку судинної гіпертрофії і теоретично може впливати на процеси ремоделювання тканин [11]. Ендотелін-1 безпосередньо потенціює процеси росту і диференціювання тканин. Існують докази того, що ендотеліни відіграють важливу роль у процесах оксидантного стресу, апоптозу та фіброзу в тканинах [17].

З багатьох ефектів ендотеліну слід зазначити його здатність стимулювати експресію адгезивних молекул, що спричиняє розвиток запальних процесів та ендотеліальної дисфункції.

Установлено, що ЕТ-1 індукує в різних органах і тканинах прозапальні процеси, посилюючи продукцію супероксид аніону і секрецію цитокінів [8]. Показано, що ЕТ-1 бере участь в активації таких чинників транскрипції, як NF-κB, посилює синтез фактора некрозу пухлини α, інтерлейкінів-1 і 6. Внутрішньовенне введення блокатора А-рецептора ЕТ супроводжується підвищенням антиоксидантних властивостей плазми крові, зниженням процесів перекисного окиснення ліпідів і зменшенням артеріального тиску. Застосування блокаторів ендотелінових рецепторів А і В (босентану, ситаксентану або BQ788) спричиняло виражений кардіопротекторний ефект у мишей з доксорубіциновою кардіоміопатією [10].

Ендотелін-1 має антинатрійуретичний ефект, який реалізується внаслідок констрикції артерій клубочка нирки, а також безпосередньо впливає на стінку судин як артерій, так і вен [9]. Він також бере безпосередню участь в автопаракринному контролі секреції альдостерону, адреномедуліну та вазопресину і здатний індукувати тимчасову вазодилатацію, зумовлену підвищенням вивільнення NO з ендотеліальних клітин. Цей процес опосередковується рецепторами ЕТ типу В і можливий лише при збереженій функції ендотелію. Важливе значення надають здатності ЕТ контролювати ендотелійнезалежну вазоконстрикцію при порушенні механічних властивостей ендотелію. Втрата ендотеліального шару або дисфункція ендотелію призводить до зменшення продукції оксиду азоту, який у нормі пригнічує проліферацію і міграцію клітин сполучної тканини та призводить до прогресування атеросклерозу.

Основними передумовами uszkodження ендотелію і порушення синтезу ендотеліальних чинників релаксації є артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, вік, куріння та інші чинники ри-

зику розвитку атеросклерозу. Під впливом цих чинників значно збільшується кількість циркулюючих клітин ендотелію в периферичній крові, що є ознакою посилення десквамації («злущення») ендотелію. В нашому дослідженні кількісний аналіз ЦЕК у збагаченій тромбоцитами плазмі хворих як на ізольовану ГЕРХ, так і на ГЕРХ у поєднанні з ІХС виявив суттєве підвищення кількості десквамованих клітин порівняно з контрольною групою (див. таблицю). Таким чином, підвищення рівня ET у крові є негативною прогностичною ознакою розвитку захворювання.

Згідно з отриманими результатами, як у хворих на ізольовану ГЕРХ, так і у хворих на ГЕРХ з ІХС підвищення рівня ET-1 у сироватці крові асоціювалося зі збільшенням кількості десквамованих ЦЕК та з вираженішими морфофункціональними порушеннями стану СО стравоходу, що свідчить про системність судинно-ендотеліальних взаємозв'язків при цих захворюваннях. Так, у попередніх дослідженнях при вивченні клініко-морфологічних особливостей СО стравоходу у хворих на ГЕРХ у поєднанні з ІХС нами

було показано, що у коморбідних пацієнтів частіше виявляють ерозійне ураження стравоходу, виражені дистрофічні зміни та ознаки порушення мікроциркуляції. Не виключено, що порушення стану судинного ендотелію, розвиток судинних уражень певною мірою знижують бар'єрні функції СО та спричиняють стимуляцію процесів запалення та виникнення ерозивних ушкоджень.

Висновки

Таким чином, підвищення концентрації ендотеліну-1 у крові та його експресії в слизовій оболонці стравоходу, збільшення кількості десквамованих циркулюючих ендотеліальних клітин свідчать про патогенетичну роль дисфункції ендотелію в розвитку і прогресуванні запально-деструктивних процесів у слизовій оболонці стравоходу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу в поєднанні з ішемічною хворобою серця. Ендотелін-1 може відігравати провідну роль у розвитку катарального та ерозивного ураження стравоходу і бути предиктором збільшення ускладнень у хворих з поєднаною патологією.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — Г. Ф., В. Г.;

проведення імуногістохімічного дослідження — В. Г.; збір матеріалу, редагування тексту — І. К., В. Ч., Т. С.; обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання тексту — І. К., Т. С., В. Г.

Список літератури

1. Фадеєнко Г.Д., Гальчінська В.Ю., Кушнір І.Е та ін. Порушення функціонального стану ендотелію та його роль у патогенезі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в поєднанні з ішемічною хворобою серця // Сучасна гастроентерол. — 2016. — № 5 (91). — С. 9—14.
2. Bossard M., Pumpol K., van der Lely S. et al. Plasma endothelin-1 and cardiovascular risk among young and healthy adults // *Atherosclerosis*. — 2015. — Vol. 239, N 1. — P. 186—191.
3. Dashwood M. R., Tsui J. C. Further evidence for role of endothelin-1 (ET-1) in critical limb ischaemia // *J. Cell. Commun. Signal.* — 2011. — Vol. 5. — P. 45—49.
4. Davenport A., Hyndman K., Dhaun N. Endothelin // *Pharmacol. Rev.* — 2016. — Vol. 68 (2). — P. 357—418.
5. Hathaway C., Grant R., John R. Endothelin-1 critically influences cardiac function via superoxide-MMP9 cascade // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2015. — Vol. 112 (16). — P. 5141—5146.
6. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // *Physiol. Bohemoslov.* — 1978. — Vol. 27, N 2. — P. 140—144.
7. Kolettis T.M., Barton M., Langleben D., Matsumura Y. Endothelin in coronary artery disease and myocardial infarction // *Cardiol. Rev.* — 2013. — Vol. 21, N 5. — P. 249—256.
8. Kowalczyk A., Kleniewska P., Kolodziejczyk M. et al. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* — 2015. — Vol. 63. — P. 41—52.
9. Lynch I.J., Welch A.K., Kohan D.E. et al. Endothelin-1 inhibits sodium reabsorption by ET(A) and ET(B) receptors in the mouse cortical collecting duct // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2013. — Vol. 305 (4). — P. F568—F573.
10. Maguire J., Davenport A. Endothelin receptors and their antagonists // *Semin. Nephrol.* — 2015. — Vol. 35 (2). — P. 125—136.
11. Peng T., Hu Z., Wu L. et al. Correlation between endothelial dysfunction and left ventricular remodeling in patients with chronic kidney disease // *Kidney Blood Press. Res.* — 2014. — Vol. 39, N 5. — P. 420—426.
12. Ragy M., Elbassuoni E. The role of nitric oxide and L-type calcium channel blocker in the contractility of rabbit ileum in vitro // *J. Physiol. Biochem.* — 2012. — Vol. 68. — P. 521—528.
13. Rieder F., Biancani P., Harnett K. et al. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2010. — Vol. 298 (5). — P. G571—G581.
14. Skovsted G.F., Kruse L.S., Larsen R. Heart ischaemia-reperfusion induces local up-regulation of vasoconstrictor endothelin ETB receptors in rat coronary arteries downstream of occlusion // *Br. J. Pharmacol.* — 2014. — Vol. 171 (11). — P. 2726—2738.
15. Tjong Y.W., Ip S.P., Lao L. et al. Role of neuronal nitric oxide synthase in colonic distension-induced hyperalgesia in distal colon of neonatal maternal separated male rats // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2011. — Vol. 23. — P. 666—e278.
16. Vignon-Zellweger N. et al. Endothelin-1 overexpression and endothelial nitric oxide synthase knock-out induce different pathological responses in the heart of male and female mice // *Life Sci.* — 2014. — Vol. 118 (2). — P. 219—225.
17. Wang X., Guo Z., Ding Z. et al. Endothelin-1 upregulation mediates aging-related cardiac fibrosis // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2015. — Vol. 80. — P. 101—109.
18. Yong Du, Weichun Zhao, Leilei Lu et al. Study on the antiulcer effects of Veronicastrum axillare on gastric ulcer in rats induced by ethanol based on tumor necrosis factor- α (TNF- α) and endothelin-1 (ET-1) // *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* — 2013. — Vol. 3 (12). — P. 925—930.

Г. Д. Фадеенко, В. Ю. Гальчинская, В. Н. Чернова, И. Э. Кушнир, Т. А. Соломенцева
 ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Роль дисфункции эндотелия в развитии и прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с ишемической болезнью сердца

Цель — исследовать маркеры эндотелиальной дисфункции у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. Обследовано 37 больных ГЭРБ в сочетании с ИБС (основная группа), 30 больных ГЭРБ (группа сравнения) и 10 практически здоровых лиц (контроль). Концентрацию эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов Endothelin (1—21) ELISA Kit. Выделение десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в обогащенной тромбоцитами плазме осуществляли по методу J. Hladovec с количественным анализом с использованием камеры Горяева (10 мкл). Экспрессию ЭТ-1 в слизистой оболочке (СО) пищевода выявляли непрямым иммуногистохимическим пероксидазным методом с помощью моноклональных антител к ЭТ. Распространенность экспрессии ЭТ-1 оценивали по относительной площади иммунопозитивных структур. Морфометрические определения объемного процента иммунопозитивных клеток в гистологических препаратах биоптатов пищевода проводили с помощью компьютерной морфометрической программы BioVision.

Результаты. Выявлено существенное повышение сывороточной концентрации ЭТ-1 как при изолированной патологии, так и при сочетании ГЭРБ и ИБС. Высокое содержание ЭТ-1 в сыворотке крови ассоциировалось с увеличением его экспрессии в СО пищевода. У больных обеих групп повышение уровня ЭТ-1 в сыворотке крови сопровождалось ростом количества десквамированных ЦЭК и более выраженными морфофункциональными нарушениями состояния СО пищевода.

Выводы. Повышение концентрации ЭТ-1 в крови и его экспрессии в СО пищевода, а также количества десквамированных ЦЭК свидетельствуют о патогенетической роли дисфункции эндотелия в развитии и прогрессировании воспалительно-деструктивных процессов в СО пищевода у больных ГЭРБ в сочетании с ИБС. ЭТ-1 может играть ведущую роль в развитии катарального и эрозивного поражения пищевода и быть предиктором увеличения осложнений у больных с сочетанной патологией.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, циркулирующие эндотелиальные клетки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ишемическая болезнь сердца.

G. D. Fadiienko, V. Yu. Galchinskaya, V. M. Chernova, I. E. Kushnir, T. A. Solomentseva
 SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Role of endothelial dysfunction in the development and progression of gastroesophageal reflux disease in combination with ischemic heart disease

Objective — to study the endothelial dysfunction markers in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) in conjunction with ischemic heart disease (IHD).

Materials and methods. Investigations involved 37 patients with GERD combined with IHD (study group), 30 GERD patients (comparison group), and 10 healthy subjects (controls). The blood serum levels of endothelin-1 (E-1) were determined by ELISA using reagents set Endothelin (1—21) ELISA Kit. The isolation of desquamated circulating endothelial cells (CEC) in platelet-rich plasma was carried out according to the method J. Hladovec, followed by quantitative analysis in the Goryaev chamber (10 µl). The E-1 expression in the esophageal mucosa was detected by the indirect peroxidase immunohistochemistry using monoclonal antibodies to endothelin. The prevalence of E-1 expression was evaluated in terms of the relative area of immunopositive structures. Morphometric determining the volume percentage of immunopositive cells in esophageal biopsies histological preparations was performed using the computer program BioVision morphometry.

Results. The significant increase in serum E-1 levels was revealed in patients with both isolated GERD, and with its combination with IHD. The high serum E-1 levels associated with an increase in its expression in esophagus mucosa. In patients of both groups, the increase of the blood serum E-1 levels was accompanied by the increase of the desquamated CEC number and more pronounced morphological and functional disorders of the esophagus mucosa status.

Conclusions. The increase of blood E-1 levels and its expression in esophageal mucosa, as well as the raise of desquamated CEC number indicate the pathogenetic role of endothelial dysfunction in the development and progression of inflammatory and destructive processes in esophageal mucosa in GERD patients in combination with IHD. Endothelin-1 can play a crucial role in the development of catarrhal and erosive lesions of the esophagus and can serve as predictor of complications in patients with comorbidity.

Key words: endothelial dysfunction, endothelin-1, circulating endothelial cells, gastroesophageal reflux disease, ischemic heart disease.

Контактна інформація

Фадеенко Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф., директор Національного інституту терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України 61039, м. Харків, просп. Любої Малої, 2а. Тел. (57) 373-90-34; 777-56-77. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 21 листопада 2016 р.