

УДК 615.243:616.329-002:616.379-008.64

*Ю.В. Коханюк, О.І. Федів, І.С. Давиденко***ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН СЛИЗОВОЇ  
ОБОЛОНКИ СТРАВОХОДУ ТА МАРКЕРІВ АПОПТОЗУ У ХВОРИХ  
НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ  
У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Стаття присвячена порівнянню характеру морфологічних змін слизової оболонки стравоходу та маркерів апоптозу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу на тлі цукрового діабету типу 2. Встановлено можливість усунення дисбалансу регуляторів апоптозу в крові та покращення деяких параметрів морфологічного стану слизової оболонки стравоходу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу,

поєднану з цукровим діабетом типу 2, шляхом включення пепсану та кверцетину до схеми комплексного лікування.

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, цукровий діабет типу 2, морфометричні параметри слизової оболонки стравоходу, апоптоз, проліферація, пепсан, кверцетин.

**Вступ.** Згідно із сучасними уявленнями, морфологічним субстратом ураження стравоходу при цукровому діабеті (ЦД) типу 2 є лімфоцитарна інфільтрація, яка підтверджує імунну природу розвитку езофагогастропатії при даному захворюванні. Дистрофічні зміни слизової оболонки езофагогастродуоденальної зони поглиблюються розладами вуглеводного, білкового та ліпідного обмінів [1, 2, 5].

На сьогодні в літературі широко обговорюються питання участі окиснювального стресу в патогенезі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). Відомо, що активні форми кисню зумовлюють окисну модифікацію білків (ОМБ), яка змінює амінокислотні залишки і навіть спричиняє агрегацію та денатурацію. Тому одним із етапів мікроскопічного дослідження слизової оболонки стравоходу (СОС) було вивчення ступеня ОМБ, за допомогою співвідношення карбонільних та аміногруп білків [7, 10].

Апоптоз – загальнобіологічний механізм, у результаті якого здійснюється фізіологічна підтримка постійної кількості клітинних елементів в органах і тканинах організму та видалення клітин, що вже завершили виконання своїх функцій, або клітин із порушенням їх генетичного апарату. У хворих на ГЕРХ за наявності кишкової метаплазії підвищений апоптоз, з одного боку, може мати захисну реакцію відносно клітинної проліферації та пухлинного процесу, а з другого – при одночасному зниженні проліферації може спричинити атрофічні зміни та дефекти СОС [3].

Смерть клітин контролюється взаємодією проапоптичних та протиапоптичних факторів. Одними із факторів, які запускають апоптоз, є прозапальні цитокіни – фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), до числа яких входять ФНО-Р1, Fas (Fibloblast associated) та ін. Так, Fas-рецептор (FasR) зв'язується з Fas-лігандом (FasL) і утворюється "FasR/FasL" система. При Fas-опосередкованому апоптозі sFas/Аро-1-антиген пригнічує зв'язування Fas/Аро-1/CD95-рецептора з Fas-лігандом, у результаті чого виникає блокада

смерті клітин, тобто чим більша концентрація антигену в крові, тим менший апоптоз, і навпаки [4, 8]. Епідермальний фактор росту (EGF) – інгібітор апоптозу, який підсилює клітинну проліферацію та пригнічує процеси диференціювання при зв'язуванні з рецепторами на клітинах-мішенях [6]. Провідне значення морфологічних ознак та маркерів апоптозу в діагностиці ГЕРХ зумовило необхідність глибшого аналізу даних ознак залежно від способів фармакологічної корекції.

**Мета дослідження.** Дослідити ефективність застосування пепсану та кверцетину у хворих на ГЕРХ, поєднану з ЦД типу 2, щодо їх впливу на морфологічні особливості СОС та на показники апоптозу і проліферації.

**Матеріал і методи.** Під спостереженням перебували 79 хворих на ГЕРХ у поєднанні з ЦД типу 2 (47 жінок та 32 чоловіки) віком від 33 до 76 років та шість практично здорових осіб (ПЗО).

ГЕРХ діагностували на підставі наявності скарг на печію, дисфагію, кисле зригування, даних ендоскопічного дослідження стравоходу та внутрішньостравохідного рН-моніторингу. Діагноз ЦД встановлювали згідно з «Протоколом надання медичної допомоги хворим на неускладнений цукровий діабет», затвердженим Наказом МОЗ України за № 356 від 22.05.2009 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ендокринологія».

Відповідно до завдань дослідження пацієнтів розподілили на наступні групи залежно від форми ГЕРХ (ерозивна (ЕГЕРХ) та неерозивна (НГЕРХ)) та проведеного лікування: 1-ша група – сім хворих на ЕГЕРХ, яким призначали базисну терапію (ІПП – омепразол у дозі 20 мг/добу); 2-га група – 10 хворих на ЕГЕРХ, які на тлі базисної терапії отримували пепсан у дозі 10 г тричі на добу; 3-тя група – дев'ять хворих на ЕГЕРХ, які додатково до стандартного лікування отримували пепсан у дозі 10 г тричі на добу та кверцетин по 1 г на ½ склянки води 2 рази на добу за 30 хвилин до їжі; 4-та група – 11 хворих на НГЕРХ, яким

призначена базисна терапія; 5-та група – 22 хворих на НГЕРХ, які на тлі базисної терапії отримували пепсан у дозі 10 г тричі на добу; 6-та група – 20 хворих на НГЕРХ, які додатково до стандартного лікування отримували пепсан у дозі 10 г тричі на добу та кверцетин по 1 г на  $\frac{1}{2}$  склянки води 2 рази на добу за 30 хвилин до їжі. Здорові особи склали 7-му (контрольну) групу. Тривалість лікування у всіх групах становила 28 днів.

Гістологічне дослідження біоптатів слизової оболонки стравоходу виконано у 79 пацієнтів. Забір біоптатів із СОС для досліджень проводили під час езофагогастроуденофіброскопії вранці натще після 12-15 год голодування. Дослідження проводилися в осіб у період рецидиву захворювання до початку та після лікування. Для аналізу гістологічних змін СОС використовували забарвлення гематоксилін-еозином, на підставі чого визначали питомий об'єм кровоносного русла та міжклітинного матриксу стромы, відсоток слизистих клітин у ділянці метаплазії. Слизопродукуючі властивості різних структурних елементів СОС вивчали на основі кількісних параметрів оптичної густини PAS-позитивного забарвлення методом комп'ютерної мікроденситометрії. Гістохімічну оцінку ОМБ проводили методом комп'ютерної мікроспектрофотометрії із забарвленням гістологічних зрізів бромфеноловим синім за методом Мікель-Кальво. Співвідношення між карбонільними та аміногрупами білків вимірювали на мікрофотографіях у системі аналізу кольору «R G B» за величинами «R» (червоний компонент), «G» (зелений компонент), «B» (синій компонент). Оскільки «чистого» синього, червоного чи зеленого кольорів у мікроскопічних препаратах не відмічається, отримують величини по кожному кольору, які використовують для розрахунку коефіцієнтів G/B та R/B. Збільшення червоного

чи зеленого компонента в забарвленні свідчить про переважання карбонільних груп над аміногрупами, що є ознакою інтенсифікації ОМБ. Інтенсивність апоптозу та проліферації визначали за вмістом у плазмі крові sFas/Apo-1 та EGF методом імуноферментного аналізу. Статистичну обробку результатів дослідження проводили із використанням непараметричних методів варіаційної статистики.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

У результаті дослідження морфометричних параметрів СОС при ГЕРХ та ЦД типу 2 (табл. 1, 2) встановлено вірогідне збільшення питомого об'єму міжклітинного матриксу та об'єму кровоносного русла стромы у хворих на ЕГЕРХ та ЦД типу 2 на 19,3 % ( $p < 0,001$ ) та на 18,9 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з хворими на НГЕРХ та ЦД типу 2. Отже, розширення міжклітинного простору (РМП) та збільшений об'єм кровоносного русла стромы достовірно частіше спостерігаються в разі ерозивної форми ГЕРХ.

Згідно з даними, наведеними в табл. 1, 2, оптична щільність PAS-позитивного забарвлення в епітеліоцитах ділянок метаплазії та багатошарового плоского епітелію у хворих на ЕГЕРХ та НГЕРХ не мала вірогідних відмінностей ( $p > 0,05$ ), що не дозволяє даним ознакам претендувати на роль діагностичного маркера різних форм ГЕРХ. У хворих на ЕГЕРХ та ЦД типу 2 спостерігається вірогідне зниження оптичної густини PAS-позитивних речовин у сполучно-тканинних волокнах на 10,2 % ( $p < 0,001$ ) порівняно з хворими на НГЕРХ та ЦД типу 2 (рис. 1). Отже, зменшується захисний слизовий бар'єр, що може бути причиною ерозивно-виразкових уражень стравоходу.

Результати дослідження ступеня ОМБ показали, що у хворих на ЕГЕРХ та ЦД типу 2, коефіцієнт R/B в епітеліоцитах багатошарового плос-

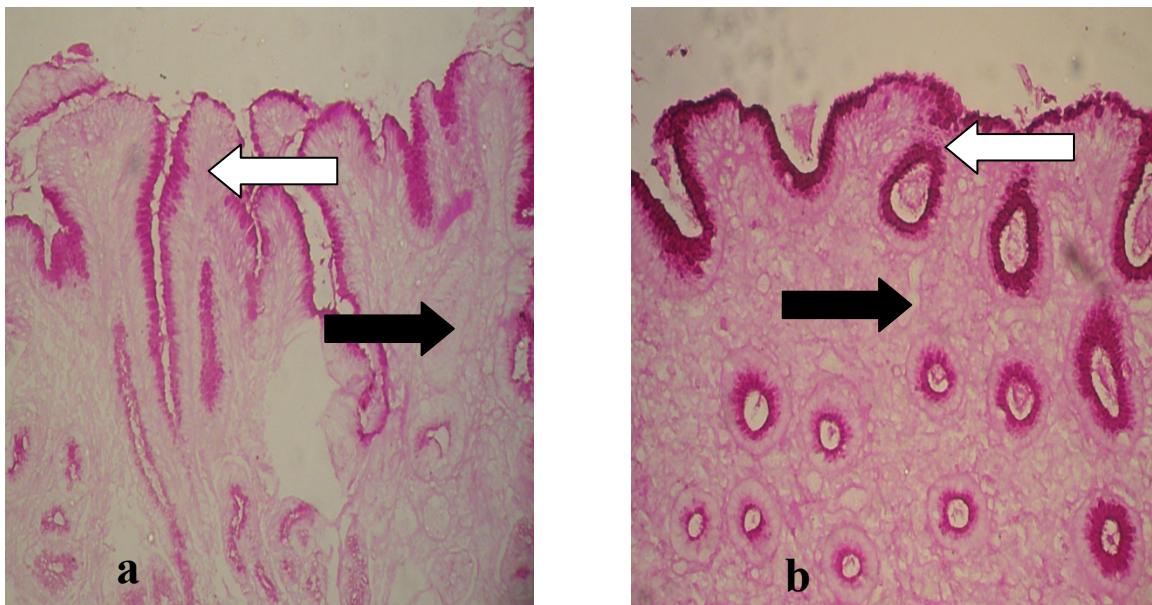


Рис. 1. Слизова оболонка стравоходу. Концентрація PAS-позитивних речовин в епітеліоцитах ділянок метаплазії (вказано білою стрілкою) та в сполучнотканинних волокнах (вказано чорною стрілкою). PAS-реакція. Об.20<sup>x</sup>, ок.10<sup>x</sup>.

- a. У хворих на ЕГЕРХ, яка поєднана з ЦД типу 2.  
b. У хворих на НГЕРХ, яка поєднана з ЦД типу 2.

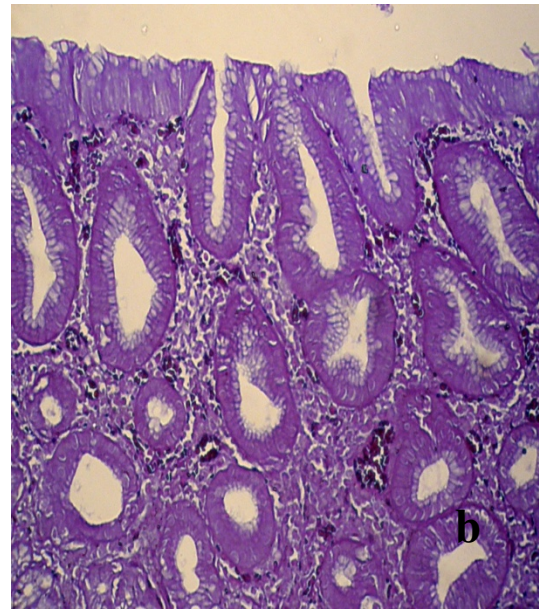
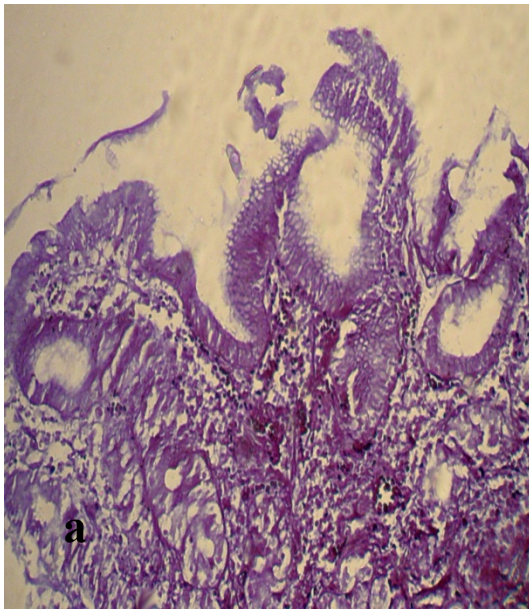


Рис. 2. Забарвлення структур слизової оболонки стравоходу при застосуванні методики з бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Об.20<sup>x</sup>, ок.10<sup>x</sup>

- a. У хворих на ЕГЕРХ, яка поєднана з ЦД типу 2.  
b. У хворих на НГЕРХ, яка поєднана з ЦД типу 2.

кого епітелію, в ентероцитах та в сполучнотканинних волокнах вірогідно вищий порівняно з аналогічними показниками у хворих на НГЕРХ та ЦД типу 2 ( $p < 0,001$ ) (рис. 2), що свідчить про переважання карбонільних груп над аміногрупами.

У результаті проведених патоморфологічних досліджень після лікування встановлений позитивний ефект від застосування всіх схем проведеної терапії (табл. 1, 2). Однак використання лише ІПП було найменш ефективним. При включенні до лікування пепсану і кверцетину, спостерігався найбільш позитивний вплив даних препаратів на динаміку вмісту слизових клітин у ділянках метаплазії, питомого об'єму кровеносного русла та міжклітинного матриксу строми, де дані показники знизилися на 59,5 %, 41,9 % та 33,3 % ( $p < 0,001$ ) у хворих на ЕГЕРХ та на 63%, 40,5 %, 33,9 % ( $p < 0,001$ ) у пацієнтів з НГЕРХ відносно даних до лікування. Зазначені показники вірогідно відрізнялися від показників у хворих, яким призначали лише базисну терапію ( $p < 0,001$ ) та в пацієнтів, які додатково використовували пепсан ( $p < 0,001$ ). Така позитивна динаміка зменшення головного фактору пошкодження СОС, а саме питомого об'єму міжклітинного матриксу строми, є безсумнівним свідченням раціональності підбору лікувальних середників [9].

Результати дослідження характеру утворення слизу залежно від використаної терапії показали, що оптична густина забарвлення PAS-позитивних речовин в епітеліоцитах ділянок метаплазії та в багатошарового плоского епітелію у всіх групах хворих знижувалася відносно даних до лікування (табл. 1, 2). Зокрема, найбільше зниження даних показників спостерігалось у пацієнтів, які додатково застосовували пепсан та квер-

цетин, а саме на 30,7% і 8,4% ( $p < 0,001$ ) в обстежених 3-ї групи та на 33,7% і 7,8% ( $p < 0,001$ ) в осіб 6-ї групи, відносно даних до лікування, із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ( $p < 0,001$ ).

Аналіз впливу терапії на оптичну густина забарвлення PAS-позитивних речовин у сполучнотканинних волокнах вказує на те, що під впливом базисної терапії і пепсану та стандартного лікування з доданням пепсану та кверцетину відбувається вірогідно істотніше підвищення вмісту PAS-позитивних речовин, тим самим збільшення слизового бар'єра, порівняно з даними до лікування ( $p < 0,001$ ) та із групою осіб, які використовували лише ІПП ( $p < 0,05$ ).

При дослідженні впливу лікування на інтенсивність ОМБ у цитоплазмі клітин СОС (табл. 1, 2), встановлено вірогідне зниження коефіцієнта R/B в епітеліоцитах багатошарового плоского епітелію та в ентероцитах у хворих 2-ї групи на 15,8 % ( $p < 0,05$ ) і 26,1 % ( $p < 0,001$ ), та в осіб 5-ї групи – на 17,7 % ( $p < 0,05$ ) і 30 % ( $p < 0,001$ ); у пацієнтів 3-ї групи – на 31,6 % ( $p < 0,001$ ) і 36,4 % ( $p < 0,001$ ) та в обстежених 6-ї групи – на 35,3 % ( $p < 0,001$ ) і 50% ( $p < 0,001$ ), відносно показників до лікування. У свою чергу, коефіцієнт R/B у сполучнотканинних волокнах зростає у всіх групах, а саме – на 27,3 % ( $p < 0,05$ ) в обстежених 2-ї групи, на 54,6 % ( $p < 0,001$ ) у осіб 3-ї групи, на 14,3 % ( $p > 0,05$ ) у хворих 5-ї групи, та на 35,7 % ( $p < 0,001$ ) у пацієнтів 6-ї групи, відносно даних до лікування, із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ( $p < 0,01$ ). Терапія з ізольованим призначенням ІПП недостатньо корегувала рівень коефіцієнта R/B у СОС в обстежених осіб, що, у свою чергу, може спричинити продовження процесу руйнування клітинних мембран.

Таблиця 1

**Морфометричні та комп'ютерно-мікроденситометричні показники стану PAS-позитивних речовин, рівня окиснювальної модифікації білків слизової оболонки стравоходу при ерозивній гастроезофагеальній рефлюксії хворобі із супровідним цукровим діабетом типу 2 у динаміці лікування, (M±m)**

Показники	Групи обстежених					
	Базисна терапія (група 1), n=7		Базисна терапія + пепсан (група 2), n=10		Базисна терапія + пепсан+кверцетин (група 3), n=9	
	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.
Відсоток слизистих клітин у ділянках метаплазії (%)	83±2,7	74±2,4 p(нл)<0,05 p(П)<0,05 p(П+К)<0,001	85±3,3	67±0,9 p(нл)<0,001 p(П+К)<0,001	84±2,9	34±0,9 p(нл)<0,001
Питомий об'єм кровеносного русла стромы (%)	45±0,4	39±0,7 p(нл)<0,05 p(П)<0,05 p(П+К)<0,001	45±0,5	36±0,6 p(нл)<0,001 p(П+К)<0,001	43±0,6	25±0,9 p(нл)<0,001
Питомий об'єм міжклітинного матриксу стромы (%)	68±1,1	60±1,9 p(нл)<0,05 p(П)>0,05 p(П+К)<0,001	67±1,1	57±0,8 p(нл)<0,001 p(П+К)<0,001	66±1,5	44±0,8 p(нл)<0,001
Оптична густина забарвлення PAS-позитивних речовин в епітеліоцитах ділянок метаплазії (ум.од.опт.густ.)	0,451±0,0021	0,404±0,0015 p(нл)<0,001 p(П)<0,001 p(П+К)<0,001	0,451±0,0020	0,384±0,0014 p(нл)<0,001 p(П+К)<0,001	0,446±0,0016	0,309±0,0019 p(нл)<0,001
Оптична густина забарвлення PAS-позитивних речовин в епітеліоцитах багатшарового плоского епітелію (ум.од.опт.густ.)	0,208±0,0019	0,202±0,0014 p(нл)>0,05 p(П)>0,05 p(П+К)<0,001	0,206±0,0021	0,205±0,0017 p(нл)>0,05 p(П+К)<0,001	0,203±0,0017	0,186±0,0015 p(нл)<0,001
Оптична густина забарвлення PAS-позитивних речовин у сполучнотканинних волокнах (ум.од.опт.густ.)	0,115±0,0012	0,124±0,0010 p(нл)<0,05 p(П)<0,05 p(П+К)<0,001	0,115±0,0016	0,128±0,0012 p(нл)<0,001 p(П+К)<0,001	0,112±0,0013	0,138±0,0016 p(нл)<0,001
Коефіцієнт R/B в епітеліоцитах багатшарового плоского епітелію	1,9±0,04	1,8±0,07 p(нл)>0,05 p(П)>0,05 p(П+К)<0,001	1,9±0,06	1,6±0,08 p(нл)<0,05 p(П+К)<0,05	1,9±0,06	1,3±0,05 p(нл)<0,001
Коефіцієнт R/B в ентероцитах	2,4±0,05	2,0±0,05 p(нл)<0,01 p(П)<0,001 p(П+К)<0,001	2,3±0,04	1,7±0,07 p(нл)<0,001 p(П+К)<0,001	2,2±0,06	1,4±0,03 p(нл)<0,001
Коефіцієнт R/B у сполучнотканинних волокнах	1,1±0,05	1,3±0,06 p(нл)<0,05 p(П)>0,05 p(П+К)<0,001	1,1±0,06	1,4±0,07 p(нл)<0,05 p(П+К)<0,01	1,1±0,06	1,7±0,05 p(нл)<0,001

Примітка. р(нл) – рівень вірогідності розбіжності з групою нелікованих осіб; р(П) – рівень вірогідності розбіжності з групою, де до базисної терапії додано пепсан; р(П+К) – рівень вірогідності розбіжності з групою, де до базисної терапії додано пепсан та кверцетин

Аналіз результатів дослідження інтенсивності апоптозу та проліферації засвідчує, що у хворих на ЕГЕРХ спостерігається істотніше порушення рівноваги процесів проліферації та апоптозу, ніж у пацієнтів з НГЕРХ (табл. 3, 4). Так, у пацієнтів з ЕГЕРХ на тлі ЦД типу 2 sFas/Apo-1 був нижчий у 7,55 раза (p<0,001) порівняно з ПЗО та у 2,9 раза (p<0,001) порівняно з обстеженими із НГЕРХ та ЦД типу 2; а у хворих на НГЕРХ та ЦД типу 2 спостерігалось зниження sFas/Apo-1 у 2,61 (p<0,001) раза порівняно з конт-

рольною групою. На основі отриманих даних можна стверджувати, що апоптоз у хворих на ЕГЕРХ підвищений, оскільки розчинна форма sFas/Apo-1 у даної групи пацієнтів спостерігається в меншій кількості, тобто створюються умови для більш ефективної реалізації механізмів Fas-залежної програмної клітинної смерті, що може призвести до прогресування апоптозу.

Проведене нами дослідження вмісту EGF у плазмі крові (табл. 3, 4) засвідчило вірогідне його зростання у всіх групах хворих порівняно з

Таблиця 2

**Морфометричні та комп'ютерно-мікроденситометричні показники стану PAS-позитивних речовин, рівня окиснювальної модифікації білків слизової оболонки стравоходу при неерозивній гастроезофагеальній рефлюксійній хворобі із супровідним цукровим діабетом типу 2 у динаміці лікування, (M±m)**

Показники	Групи обстежених					
	Базисна терапія (група 4), n=11		Базисна терапія + пепсан (група 5), n=22		Базисна терапія + пепсан+кверцетин (група 6), n=20	
	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.
Відсоток слизистих клітин у ділянках метаплазії (%)	81±2,8	72±2,1 p(нл)<0,05 p(П)<0,001 p(П+К)<0,001	83±2,4	63±1,5 p(нл)<0,001 p(П+К)<0,001	81±2,3	30±1,1 p(нл)<0,001
Питомий об'єм кровоносного руслу строми (%)	37±0,9	34±0,6 p(нл)>0,05 p(П)>0,05 p(П+К)<0,001	38±0,7	31±0,5 p(нл)<0,001 p(П+К)<0,001	37±0,7	22±0,8 p(нл)<0,001
Питомий об'єм міжклітинного матриксу строми (%)	58±1,8	51±1,3 p(нл)<0,05 p(П)>0,05 p(П+К)<0,001	58±1,2	50±0,7 p(нл)<0,001 p(П+К)<0,001	56±1,3	37±0,7 p(нл)<0,001
Оптична густина забарвлення PAS-позитивних речовин в епітеліоцитах ділянок метаплазії (ум.од.опт.густ.)	0,449±0,0024	0,389±0,0017 p(нл)<0,001 p(П)<0,001 p(П+К)<0,001	0,450±0,0025	0,364±0,0019 p(нл)<0,001 p(П+К)<0,001	0,448±0,0024	0,297±0,0014 p(нл)<0,001
Оптична густина забарвлення PAS-позитивних речовин в епітеліоцитах багат шарового плоского епітелію (ум.од.опт.густ.)	0,206±0,0023	0,203±0,0016 p(нл)>0,05 p(П)>0,05 p(П+К)<0,001	0,208±0,0016	0,204±0,0014 p(нл)<0,05 p(П+К)<0,001	0,204±0,0014	0,188±0,0013 p(нл)<0,001
Оптична густина забарвлення PAS-позитивних речовин у сполучнотканинних волокнах (ум.од.опт.густ.)	0,126±0,0024	0,135±0,0009 p(нл)<0,05 p(П)<0,05 p(П+К)<0,05	0,128±0,0015	0,139±0,0010 p(нл)<0,001 p(П+К)>0,05	0,127±0,0015	0,141±0,0014 p(нл)<0,001
Коефіцієнт R/B в епітеліоцитах багат шарового плоского епітелію	1,8±0,06	1,7±0,07 p(нл)>0,05 p(П)<0,05 p(П+К)<0,001	1,7±0,03	1,4±0,08 p(нл)<0,05 p(П+К)<0,01	1,7±0,04	1,1±0,05 p(нл)<0,001
Коефіцієнт R/B в ентероцитах	2,0±0,06	1,8±0,05 p(нл)>0,05 p(П)<0,001 p(П+К)<0,001	2,0±0,05	1,4±0,06 p(нл)<0,001 p(П+К)<0,001	2,0±0,05	1,0±0,03 p(нл)<0,001
Коефіцієнт R/B у сполучнотканинних волокнах	1,4±0,08	1,5±0,06 p(нл)>0,05 p(П)>0,05 p(П+К)<0,001	1,4±0,07	1,6±0,07 p(нл)>0,05 p(П+К)<0,01	1,4±0,06	1,9±0,05 p(нл)<0,001

Примітка. p(нл) – рівень вірогідності розбіжності з групою нелікованих осіб; p(П) – рівень вірогідності розбіжності з групою, де до базисної терапії додано пепсан; p(П+К) – рівень вірогідності розбіжності з групою, де до базисної терапії додано папсан та кверцетин

ПЗО. А саме, у пацієнтів з ЕГЕРХ та ЦД типу 2 даний показник зріс у 4,03 раза (p<0,001), у обстежених із НГЕРХ та ЦД типу 2 – у 2,66 раза (p<0,001). Показник проліферації в осіб з ЕГЕРХ був вище на 51,78 % (p<0,007), ніж у хворих на НГЕРХ. Проліферація клітин зростала у відповідь на надмірну клітинну загибель, забезпечуючи прискорення закриття дефекту СО (ерозії) моношаром епітеліальних клітин.

Вивчення у пацієнтів процесів апоптозу (табл. 3, 4) через місяць від початку лікування, показало, що терапія з ізольованим призначенням інгібітора протонної помпи недостатньо корегує інтенсивність збільшення sAPO-1/Fas та EGF плазми крові, що, у свою чергу, може спричинити персистування ерозивних змін слизової оболонки стравоходу. Так, у пацієнтів 1-ї групи рівень sAPO-1/Fas збільшився у 2 рази (p<0,005) і EGF –

Таблиця 3

**Вміст маркерів апоптозу в сироватці крові при ерозивній гастроєзофагеальній рефлюксії хвороби із супровідним цукровим діабетом типу 2 у динаміці лікування, (M±m)**

Показники	Групи обстежених						ПЗО (група 7) n = 6
	Базисна терапія (група 1), n=6		Базисна терапія + пепсан (група 2), n=7		Базисна терапія + пепсан+кверцетин (група 3), n=7		
	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.	
sAPO-1/Fas, пг/мл	31,83±4,81 p(зд)<0,005	63,70±7,33 p(зд)<0,005 p(нл)<0,005 p(П)<0,005 p(П+К)<0,001	33,64±10,70 p(зд)<0,001	103,66±7,89 p(зд)<0,001 p(нл)<0,005 p(П+К)<0,005	30,78±2,32 p(зд)<0,001	151,86±9,66 p(зд)<0,001 p(нл)<0,001	242,38±21,34
EGF, пг/мл	241,63±43,45 p(зд)<0,003	250,37±25,50 p(зд)<0,005	254,91±40,62 p(зд)<0,002	270,96±25,37 p(зд)<0,002	232,96±47,55 p(зд)<0,002	280,84±33,38 p(зд)<0,001	60,32±7,41

Примітка. р(зд) – рівень вірогідності розбіжності з групою практично здорових осіб; р(нл) – рівень вірогідності розбіжності з групою нелікованих осіб; р(П) – рівень вірогідності розбіжності з групою, де до базисної терапії додано пепсан; р(П+К) – рівень вірогідності розбіжності з групою, де до базисної терапії додано папсан та кверцетин

Таблиця 4

**Вміст маркерів апоптозу в сироватці крові при неерозивній гастроєзофагеальній рефлюксії хвороби із супровідним цукровим діабетом типу 2 у динаміці лікування, (M±m)**

Показники	Групи обстежених						ПЗО (група 7) n = 6
	Базисна терапія (група 4), n=7		Базисна терапія + пепсан (група 5), n=7		Базисна терапія + пепсин+кверцетин (група 6), n=7		
	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.	
sAPO-1/Fas, пг/мл	93,03±16,64 p(зд)<0,001	140,47±12,06 p(зд)<0,005 p(П+К)<0,001	94,81±10,91 p(зд)<0,001	191,34±19,25 p(нл)<0,005	91,36±10,78 p(зд)<0,001	239,04±12,76 p(нл)<0,001	242,38±21,34
EGF, пг/мл	162,30±29,72 p(зд)<0,005	171,14±22,91 p(зд)<0,002	158,76±32,44 p(зд)<0,005	174,70±27,34 p(зд)<0,002	159,74±35,70 p(зд)<0,002	182,80±30,25 p(зд)<0,002	60,32±7,41

Примітка. р(зд) – рівень вірогідності розбіжності з групою практично здорових осіб; р(нл) – рівень вірогідності розбіжності з групою нелікованих осіб; р(П+К) – рівень вірогідності розбіжності з групою, де до базисної терапії додано папсан та кверцетин

на 3,6 % (p>0,05), а в пацієнтів 4-ї групи розчинна форма Fas/Apo-1 зростала в 1,5 раза (p>0,05) і EGF – на 5,5 % (p>0,05) відносно показників до лікування. Під впливом базисної терапії та пепсану в обстежених 2-ї групи вміст sAPO-1/Fas зростав у 3,1 раза (p<0,005) та EGF – на 6,3 % (p>0,05), в осіб 5-ї групи sAPO-1/Fas зростав у 2 рази (p<0,005) та EGF – на 10 % (p>0,05), відносно даних до лікування. Додавання пепсану та кверцетину до стандартного лікування супроводжувалося зростанням вмісту sAPO-1/Fas та EGF у плазмі крові в осіб 3-ї групи в 4,9 раза (p<0,001) та на 20,6 % (p>0,05), а в пацієнтів 6-ї групи – у 2,6 рази (p<0,001) та на 14,4% (p>0,05), відносно показників до лікування.

### Висновки

1. У хворих на ерозивну форму гастроєзофагеальної рефлюксії хвороби, поєднану з цукровим діабетом типу 2, питомий об'єм кроворознос-

го руслу та міжклітинного матриксу строми, оптична густина забарвлення PAS-позитивних речовин у сполучнотканинних волокнах та ступінь окисної модифікації білків вищі порівняно з хворими на неерозивну форму гастроєзофагеальної рефлюксії хвороби, що свідчить про більш виражене токсичне пошкодження клітин при деструктивній патології.

2. При гастроєзофагеальній рефлюксії хвороби із супутнім цукровим діабетом типу 2 спостерігалось підсилення апоптозу та активація антиапоптичних факторів, що більш істотно проявлялися у пацієнтів з ерозивною формою гастроєзофагеальної рефлюксії хвороби.

3. Використання в комплексному лікуванні хворих на гастроєзофагеальну рефлюксію хворобу, поєднану з цукровим діабетом типу 2, пепсану та кверцетину призвело до покращення деяких

параметрів морфологічного стану слизової оболонки стравоходу.

4. Терапія з додаванням пепсану та кверцетину до базисного лікування у хворих на гастро-езофагеальну рефлюксну хворобу на тлі цукрового діабету типу 2, виявила найвищий ступінь ефективності в досягненні рівноваги між проапоптичними та протиапоптичними факторами.

**Перспективою подальших досліджень** є вивчення впливу пепсану та кверцетину на інші ланки патогенезу гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби на тлі цукрового діабету типу 2.

#### Література

1. Бабак М.О. Оцінка за гістологічними критеріями стану слизової оболонки стравоходу у хворих на гастро-езофагеальну рефлюксну хворобу / М.О. Бабак // Сучас. гастроентерол. – 2010. – № 3. – С. 35-41.
2. Заздравнов А.А. Гістоморфологічна характеристика уражень стравоходу у хворих на ревматоїдний артрит, ускладнений гастро-езофагеальним рефлюксом / А.А. Заздравнов // Сучас. гастроентерол. – 2011. – № 3. – С. 22-25.
3. Мурашко Н.К. Позитивні й негативні наслідки апоптозу в медичній практиці / Н.К. Мурашко // Внутр. мед. – 2008. – № 4. – С. 46-48.
4. Содержание растворимого CD95-антигена и CD95<sup>+</sup>-моноклеарных клеток в биологических жидкостях больных с хронической обструктивной болезнью лёгких / Н.И. Кубышева, Л.Б. Постникова, Н.Б. Пресня-

кова [и др.] // Клини. лаб. диагност. – 2009. – № 3. – С. 22-23.

5. Степанов Ю.М. Морфологическая структура слизистой оболочки пищевода у больных с эрозивной и неэрозивной гастро-эзофагеальной рефлюксной болезнью, рефрактерной к антисекреторной терапии / Ю.М. Степанов, Арби Мохамед // Сучас. гастроентерол. – 2010. – № 3. – С. 25-30.
6. Фактори захисту слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки / Е.Ф. Барінов, О.М. Сулаєва, П.Г. Кондратенко [та ін.] // Сучас. гастроентерол. – 2011. – № 6. – С. 116-123.
7. Федів О.І. Вплив «Вобензиму» на деякі показники окиснювально-протиоксидантного гомеостазу та морфофункціональний стан еритроцитів у хворих на виразкову хворобу похилого та старечого віку / О.І. Федів // Лікар. справа. Врач. дело. – 2000. – № 7-8. – С. 80-84.
8. Brown S.B. Phagocytosis triggers macrophage release of Fas ligand and induces apoptosis of bystander leukocytes / S.B. Brown, J. Savil // J. Immunol. – 2009. – Vol. 162. – P. 480-485.
9. Tipnis N.A. Distension during gastroesophageal reflux: effects of acid of inhibition and correlation with symptoms / N.A. Tipnis, P.L. Rhee, R.K. Mittal // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2007. – Vol. 293, № 2. – P. G469-474.
10. Tytgat G. The value of esophageal histology in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in patients with heartburn and normal endoscopy / G. Tytgat // Cur. Gastroenterol. Rep. – 2008. – Vol. 10, № 3. – P. 231-234.

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА И МАРКЕРОВ АПОПТОЗА У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

*Ю.В. Коханюк, О.І. Федів, І.С. Давиденко*

**Резюме.** Стаття посвящена сравнению характера морфологических изменений слизистой оболочки пищевода и маркеров апоптоза у больных гастро-эзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне сахарного диабета 2-го типа. Установлена возможность устранения дисбаланса регуляторов апоптоза в крови и улучшения некоторых параметров морфологического состояния слизистой оболочки пищевода у больных гастро-эзофагеальной рефлюксной болезнью, совмещенную с сахарным диабетом 2-го типа, путем включения пепсана и кверцетина в схемы комплексного лечения.

**Ключевые слова:** гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь, сахарный диабет 2 типа, морфометрические параметры слизистой оболочки пищевода, апоптоз, пролиферация, пепсан, кверцетин.

### PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE ESOPHAGEAL MUCOSA AND OF APOPTOSIS MARKERS IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE COMBINED WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

*Yu. V. Kohaniuk, O. I. Fediv, I. S. Davydenko*

**Abstract.** This article is devoted to comparison of the nature of morphological changes in the esophageal mucosa and of apoptosis markers in patients with gastroesophageal reflux disease combined with diabetes mellitus type 2. The possibility to eliminate a disbalance in apoptosis regulators in the blood and improvement of some parameters of the morphological status of the esophageal mucosa of patients with gastroesophageal reflux disease combined with diabetes mellitus type 2, by including pepsan and quercetin to the complex treatment schemes has been established.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, diabetes mellitus type 2, morphometric parameters of the esophageal mucosa, apoptosis, proliferation, pepsan, quercetin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 3 (71). – P. 93-99

Надійшла до редакції 08.05.2014 року