



ISSN 2308-2097 (print)
ISSN 2518-7880 (online)

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

www.gastro.org.ua

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY



*60 років
славетного
шляху*



Том 58,
№ 3,
2024

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

www.mif-ua.com

Мезим®

капсули 10000/25000

порошок із підшлункових залоз (свиней)



ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ПАНКРЕАТИЧНИМИ ФЕРМЕНТАМИ

При порушенні екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення²

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я.

МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Склад: діюча речовина: порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ® капсули 10000: 1 капсула тверда містить порошок з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниць Європейської фармакопей), мінімальну амілолітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ® капсули 25000: 1 капсула тверда містить порошок з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Підвищена чутливість до діючої речовини, м'яса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ® капсули 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ® капсули 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежить від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інші. Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією² для медичного застосування лікарського засобу МЕЗИМ® капсули 10000/25000, затв. наказом МОЗ України від 25.02.2020 № 527, а саме з повним переліком побічних ефектів і особливостей застосування.

¹Eurand Minitabs - the innovative application formula of a pancreatic enzyme complex (Pangrol 10,000, 25,000). Kolodziejczyk MK, Zgoda MM. Polim. Med.2010;40(2):21-8.

²Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МЕЗИМ® капсули 10000/25000, затв. наказом МОЗ України № 527 від 25.02.2020. РП № UA/6763/01/01 та UA/6763/01/02. UA-Mez-02-2024-V1_press. Затв. 23.02.2024.

ВИРОБНИК - БЕРЛІН ХЕМІ АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмБХ» - м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38(044)494-33-88.



Спазмомен®

Отілонію бромід



ОТИЛОНІЮ БРОМІД

зменшує основні симптоми синдрому подразненого кишечника - абдомінальний біль та здуття в животі¹

запобігає загостренню синдрому подразненого кишечника після відміни лікування²

добре переноситься²

Спазмомен®
Отілонію бромід · Спазмолітичний засіб
30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою
Для перорального застосування

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Інформація³ про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Для докладнішої інформації обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування Спазмомен® (особливо розділи «Спосіб застосування», «Протипоказання» та «Побічні реакції»). **Склад:** діюча речовина: otilonium bromide; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить отілонію бромід 40 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Симптоматичне лікування синдрому подразненого кишечника (СПК) і спазмів дистальних відділів кишечника (ободової та прямої кишки), що супроводжуються болем, полегшення абдомінального болю, здуття живота та порушення перистальтики, зумовлених спазмом гладкої мускулатури дистальних відділів кишечника, у пацієнтів віком від 18 років. **Спосіб застосування.** Таблетки слід ковтати цілими та запивати склянкою води. Таблетки бажано приймати за 20 хвилин до їди. **Дози.** Рекомендована разова доза становить 1 таблетку 40 мг; рекомендована добова доза 80-120 мг (1 таблетка 2-3 рази на добу). Доза залежить від клінічної картини та відповіді на терапію, призначати згідно з терапевтичними керівництвами з лікування СПК. Тривалість лікування: залежить від перебігу захворювання. Лікарям слід періодично оцінювати необхідність продовження терапії. **Протипоказання.** Наявність в анамнезі реакції гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Побічні реакції.** При проведенні клінічних досліджень лікарський засіб Спазмомен® добре переносився; повідомлялося про незначну кількість побічних реакцій, що за характером були подібними до реакцій при застосуванні плацебо/еталонного лікарського засобу. **Особливості застосування.** Препарат слід застосовувати з обережністю при глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози та при пілоростенозі. Препарат містить лактозу, тому він протипоказаний пацієнтам з дефіцитом лактази, вродженою галактоземією або синдромом мальабсорбції глюкози/галактози. **Категорія відпуску.** За рецептом.

¹Battaglia G. et al.; Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study Aliment. Pharmacol. Ther. 1998; 12(10):1003-10.

²Clave P. et al.; Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. Aliment. Pharmacol. Ther. 2011; 34(4):432-42.

³Інструкція для медичного застосування препарату Спазмомен®, затверджена Наказом МОЗ України від 11.05.2018 № 908. Р.Л. № UA/7146/01/01.

Виробник: 1. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. 2. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. 3. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л.

Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмБХ»: Київ, вул. Березняківська, 29.

Тел.: +38 (044) 494-33-88.

UA-Spa-07-2023-V1-print, затв. 26/12/2023



ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА
ГІГІЄНА
МЕДИЧНИХ
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Гастроентерологія Gastroenterology

Gastroenterologia

Збірник наукових статей

Заснований у 1969 році

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 58, № 3, 2024

Включений в наукометричні та спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb
Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, OpenAIRE,
BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



mif-ua.com



Open Journal System

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Збірник наукових статей

Том 58, № 3, 2024

ISSN 2308-2097 (print)

ISSN 2518-7880 (online)

Передплатний індекс: 86164

УДК 61(091)

Видається за сприяння Громадської спілки
«Асоціація по вивченню та лікуванню
хвороб органів травлення» та
ГО «Українська гастроентерологічна асоціація»



Засновник

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Адреса редакції:

пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна
Тел.: +38 (056) 756-44-40, +38 (050) 056-78-42,
+38 (096) 727-90-60

www.gastro.org.ua www.mif-ua.com
https://gastro.zaslavsky.com.ua

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей

gastro.journal.ukr@gmail.com

З питань розміщення реклами

та інформації про лікарські засоби

v_iliyna@ukr.net

Зовнішні рецензенти:

проф. Абатуров О.Є., проф. Чухрієнко Н.Д.

Видання рекомендоване до друку та до поширення через мережу
Інтернет вченою радою ДУ «Інститут гастроентерології НАМН
України», протокол № 6/1 від 30.07.2024 р.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Наказ МОН України від 21.02.2024 р. № 220. Категорія А.

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової
інформації КВ № 20330-10130ПР. Видано Державною реєстра-
ційною службою України 22.08.2013 р.

Українською та англійською мовами

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 10,7.
Тираж 3 000 прим. Зам. 2024-gastro-93.

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор —
Степанов Юрій Миронович,

директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор
(Дніпро, Україна)

Редакційна колегія:

Bor Serhat, MD, DSc, PhD, Professor, Ege University School
of Medicine, Bornova (Izmir, Turkey)

Bruno Vincenzi, MD, DSc, PhD, Associate Professor in Medical
Oncology, The Campus Bio-Medico University (Rome, Italy)

Височина І.Л., д.м.н., професор, завідувачка кафедри сімейної
медицини ФПО Дніпровського державного медичного
університету (Дніпро, Україна)

Гайдар Ю.А., д.м.н., с.н.с., керівник лабораторії патоморфології
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро, Україна)

Губська О.Ю., д.м.н., професор, завідувачка кафедри терапії,
інфекційних хвороб та дерматовенерології Інституту
післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця (Київ, Україна)

Діденко В.І., д.м.н., заступник директора з наукової роботи
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро, Україна)

Dumitrascu Dan L., MD, DSc, PhD, AGAF, Iuliu Hațieganu University
of Medicine and Pharmacy (Romania)

Мосійчук Л.М., д.м.н., зав. відділом захворювань шлунка,
дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро, Україна)

Осьодло Г.В., д.м.н., професор, начальник кафедри військової
терапії Української військово-медичної академії МО України
(Київ, Україна)

Потабашний В.А., д.м.н., професор, завідувач кафедри
терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО Дніпровського
державного медичного університету (Кривий Ріг, Україна)

Сірчак Є.С., д.м.н., професор, завідувачка кафедри
пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «Ужгородський
національний університет» (Ужгород, Україна)

Скрипник І.М., д.м.н., професор, проректор з науково-
педагогічної роботи і післядипломної освіти Полтавського
державного медичного університету (Полтава, Україна)

Харченко Н.В., д.м.н., професор, чл.-кор. НАМН України,
завідувачка кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії
Національного університету охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика (Київ, Україна)

Хухліна О.С., д.м.н., професор, завідувачка кафедри
внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних
хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний
університет» (Чернівці, Україна)

Чернявський В.В., д.м.н., професор кафедри внутрішньої
медицини 1 Національного медичного університету
ім. О.О. Богомольця (Київ, Україна)

Шевченко Б.Ф., д.м.н., професор, головний науковий
співробітник відділу хірургії органів травлення ДУ «Інститут
гастроентерології НАМН України» (Дніпро, Україна)

Шипулін В.П., д.м.н., професор, директор Національного музею
медицини України, завідувач кафедри внутрішньої медицини 1
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця,
заслужений лікар України (Київ, Україна)

Відповідальний секретар:

Завгородня Н.Ю., д.м.н., старший дослідник, завідувачка
відділу дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології
НАМН України» (Дніпро, Україна)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», 2024
© Заславський О.Ю., 2024

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Gastroenterologia

Collection of Scientific Articles

Volume 58, № 3, 2024

ISSN 2308-2097 (print)

ISSN 2518-7880 (online)

Subscription index: 86164 (in Ukraine)

UDC 61(091)

Published aided by Public Union
"Association for the Study and Treatment
of Digestive Diseases" and
NGO "Ukrainian Gastroenterological Association"



Founder

SI "Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine"

Address of editorial office:

Slobozhanskii av., 96, Dnipro, 49074, Ukraine
Tel. +38 (056) 756-44-40, +38 (050) 056-78-42,
+38 (096) 727-90-60

www.gastro.org.ua www.mif-ua.com
https://gastro.zaslavsky.com.ua

Correspondence e-mails:

Department of publishing article

gastro.journal.ukr@gmail.com

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

External reviewers:

prof. Abaturov O.Ye., prof. Chukhriienko N.D.

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», Protocol No 6/1 dated 30.07.2024.

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 21.02.2024 № 220.

Registration certificate KB № 20330-101301П.
Issued by State Registration Service of Ukraine 22.08.2013

In Ukrainian and English

Folio 60×84/8. Printer's sheet 10,7.
Circulation 3000 copies. Order 2024-gastro-93.

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Yuriy Stepanov,

Director of SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, MD, DSc, PhD, Professor (Dnipro, Ukraine)

Editorial board:

Bor Serhat, MD, DSc, PhD, Professor, Ege University School of Medicine, Bornova (Izmir, Turkey)

Bruno Vincenzi, MD, DSc, PhD, Associate Professor in Medical Oncology, The Campus Bio-Medico University (Rome, Italy)

Vysochyna I.L., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Family Medicine of PGE Faculty of Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

Gaydar Yu.A., MD, DSc, PhD, Head of the laboratory of pathomorphology, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" (Dnipro, Ukraine)

Gubska O.Yu., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenerology at the Institute of Postgraduate Education of Bogomolets NMU (Kyiv, Ukraine)

Didenko V.I., MD, DSc, PhD, Deputy Research Director of SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" (Dnipro, Ukraine)

Dumitrascu Dan L., MD, DSc, PhD, AGAF, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy (Romania)

Mosiichuk L.M., MD, DSc, PhD, Head of the Department of Gastrointestinal Diseases, Dietology and Clinical Nutrition of SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" (Dnipro, Ukraine)

Osyodlo H.V., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Military Therapy of Ukrainian Military Medical Academy of the MoD of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Potabashnyi V.A., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine of PGE Faculty of Dnipro State Medical University (Kryvyi Rih, Ukraine)

Sirchak Ye.S., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Disease of HSEI "Uzhhorod National University" (Uzhhorod, Ukraine)

Skrypnyk I.M., MD, DSc, PhD, Professor, Vice Rector for Academic Work and Postgraduate Education in Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

Kharchenko N.V., MD, DSc, PhD, Professor, Correspondence Member of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Gastroenterology, Dietology and Endoscopy of Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Khukhlina O.S., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of HSEI of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi, Ukraine)

Chernyavskiy V.V., MD, DSc, PhD, Professor of the Department of Internal Medicine in Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

Shevchenko B.F., MD, DSc, PhD, Professor, Head Research Fellow at the Department of SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" (Dnipro, Ukraine)

Shypulin V.P., MD, DSc, PhD, Professor, Director of the National Museum of Medicine of Ukraine, Head of the Department of Internal Medicine 1 in Bogomolets National Medical University, Honored Physician of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Executive secretary:

Natalia Zavhorodnia, MD, DSc, PhD, Senior Researcher, Head of the Department of pediatrics gastroenterology, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" (Dnipro, Ukraine)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», 2024
© Zaslavsky O.Yu., 2024

ПЕНТАСА

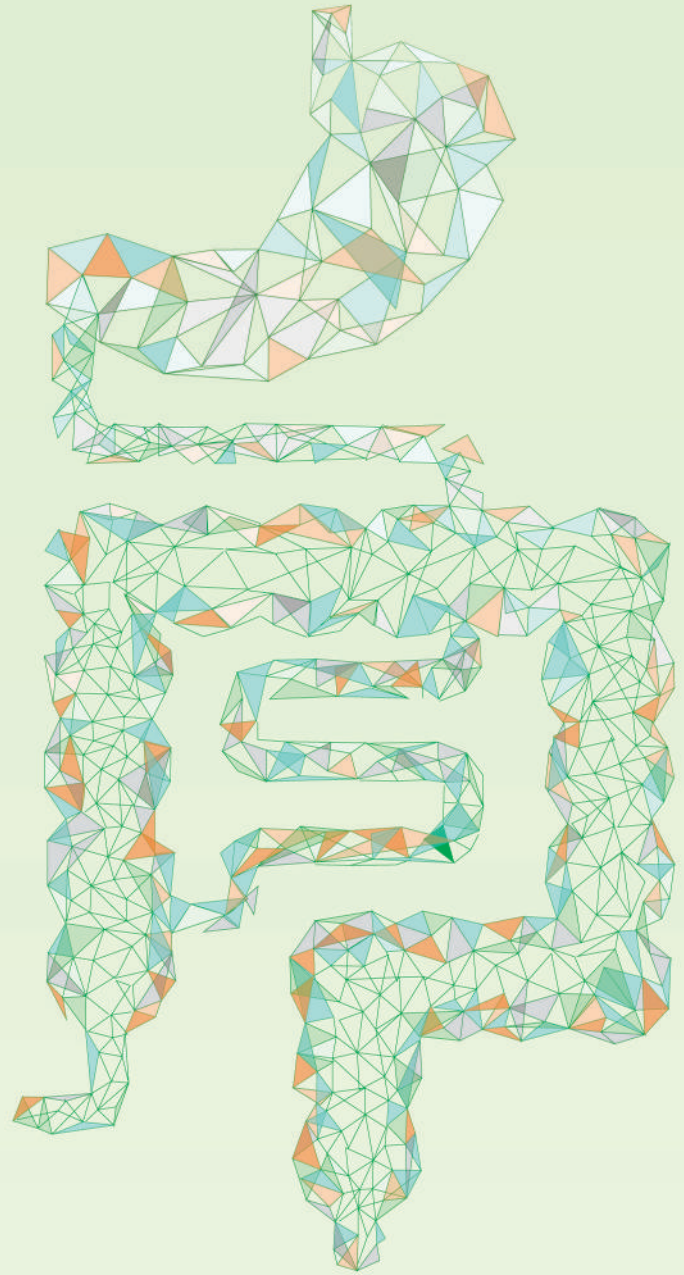
месалазин

FERRING
PHARMACEUTICALS

УНІКАЛЬНА ТЕХНОЛОГІЯ ДЛЯ БІЛЬШ НАДІЙНОГО ВИВІЛНЕННЯ



ЗДОРОВ'Я КИШЕЧНИКА



ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПЕНТАСА (PENTASA®)

Фармакотерапевтична група.

Протизапальні засоби, які застосовують при захворюваннях кишечника. Код АТХ А07Е С02.

Діюча речовина: месалазин.

Лікарська форма.

РП № UA/4990/03/01; № UA/4990/03/02. Гранули пролонгованої дії. 1 пакетик містить месалазину 1 г або 2 г; по 50, 100 або 150 пакетиків з гранулами по 1 г у картонній коробці. По 60 пакетиків з гранулами по 2 г у картонній коробці.

РП № UA/4990/02/01. Таблетки пролонгованої дії. 1 таблетка містить месалазину 500 мг; по 10 таблеток у блистері, по 5 або 10 блистерів у картонній коробці.

РП № UA/4990/01/01. Супозиторії ректальні. 1 супозиторій містить месалазину 1000 мг; по 7 супозиторіїв у блистері, по 4 блистери в картонній упаковці.

РП № UA/4990/04/01. Суспензія ректальна. 100 мл суспензії містять месалазину 1 г; по 100 мл суспензії у флаконі з наконечником і внутрішнім клапаном; по 1 флакону у пакеті з алюмінієвої фольги; по 5 або 7 флаконів та 5 або 7 поліетиленових пакетів у картонній упаковці.

Показання.

Для пероральних форм. Неспецифічний виразковий коліт від легкого до помірного ступеня тяжкості, хвороба Крона.

Виразковий проктосигмоїдит та лівобічний коліт (суспензія).

Виразковий проктит (супозиторії).

Противопозання. Гіперчутливість до месалазину, до будь-якого з компонентів препарату або до саліцилатів, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення, тяжка печінкова та/або ниркова недостатність, геморагічний діатез.

Спосіб застосування та дози.

Пероральні форми. Дозування слід відкоригувати за тяжкістю захворювання. Дорослі. Індивідуальне дозування.

Стан	Виразковий коліт	Хвороба Крона
Стадія загострення	До 4 г месалазину 1 раз на добу або за кілька прийомів згідно з рекомендаціями лікаря або вибором пацієнта.	2-4 г месалазину на добу за кілька прийомів. На основі перебігу захворювання дозу можна поступово зменшувати до 2 г на добу.
Підтримувальна терапія	Рекомендується прийом 2 г месалазину 1 раз на добу.	До 4 г месалазину на добу за кілька прийомів.

Ректальні форми. Дорослим – супозиторії по 1 г 1-2 рази на добу або 1 влізма перед сном. Перед застосуванням ректальних форм рекомендується випорожнити кишечник.

Передозування. Існує лише обмежений клінічний досвід передозування, який не вказує на наявність ниркової або печінкової токсичності. Специфічного антидоту немає, лікування має бути симптоматичним та підтримувальним. **Особливості застосування.** Більшість пацієнтів з непереносимістю або гіперчутливістю до сульфасалазину можуть застосовувати препарат без ризику виникнення подібних реакцій. Проте слід з обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам з алергією на сульфасалазин (ризик алергії до саліцилатів). У разі гострих симптомів непереносимості: колики у животі, гострий біль у животі, підвищення температури тіла, сильний головний біль та висип – лікування слід негайно припинити. З обережністю слід застосовувати хворим із порушенням функції печінки та/або функції нирок. Не слід застосовувати препарат для лікування дітей віком до 6 років. Пацієнти з легкими захворюваннями, зокрема астмою, повинні перебувати під ретельним контролем протягом курсу лікування. Лікарський засіб Пентаса під час вагітності та годування груддю потрібно застосовувати з обережністю і тільки тоді, коли, на думку лікаря, очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода. Обмежені опубліковані дані про застосування месалазину вагітними жінками не виявили підвищеного ризику вроджених вад розвитку. Відомо, що месалазин проникає крізь плацентарний бар'єр, але його концентрація в плоді нижча, ніж у матері. Експериментальні дослідження на тваринах не виявили репродуктивної токсичності.

Побічні реакції. Побічні реакції, що найчастіше спостерігалися у ході клінічних досліджень: діарея, нудота, абдомінальний біль, головний біль, блювання та висип. Інколи зустрічаються реакції гіперчутливості та медикаментозна гарячка.

Термін придатності. 2 роки для гранул, 3 роки для таблеток, супозиторіїв та суспензії.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла місці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Феррінг Інтернешнл Сентер СА, Швейцарія / Ferring International SA, Switzerland,

Феррінг ГмбХ, Німеччина / Ferring GmbH, Germany,

Феррінг-Лечива, а.с., Чеська Республіка / Ferring-Leciva, a.s., Czech Republic.

З повним текстом інструкції можна ознайомитись на сайті Державного експертного центру МОЗ України за посиланням <http://www.drz.com.ua/>. Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ТОВ «Феррінг Україна»
Бул. Вацлава Гавела, 4, БЦ «Сільвер центр», 4-й пов.
Київ, Україна, 03124, т. +38 (044) 351 18 17
ferring@ferring.com.ua, www.ferring.com.ua

UA/PEN/2021/02/001

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor's Page

Звернення головного редактора 8

Appeal of editor-in-chief 8

Ювілеї

Jubilee

60 років славетного шляху.
До 60-річного ювілею Державної установи
«Інститут гастроентерології
НАМН України» 9

60 years of glorious journey.
To the 60th anniversary of the State Institution
"Institute of Gastroenterology
of the NAMS of Ukraine" 9

Оригінальні дослідження

Original Researches

Патологія кишечника

Bowel Pathology

Масюк Д.М., Недзвецкий В.С.
Суміш мурамілпептидів пригнічує запалення
та покращує структуру кишкового бар'єра
в моделі культури клітин 16

D.M. Masiuk, V.S. Nedzvetsky
Muramyl peptide blend ameliorates
intestinal inflammation and barrier integrity
in cell culture model 16

*Дорогавцева Г.А., Дорофєєв А.Е., Дядик О.О.,
Мирошниченко М.С., Бібіченко В.О.*
Особливості експресії клаудинів 1 і 7
у слизовій оболонці товстої кишки
при симптоматичній неускладненій
дивертикулярній хворобі та гострому
неускладненому дивертикуліті 23

*H.A. Dorohavtseva, A.E. Dorofeyev, O.O. Dyadyk,
M.S. Myroshnychenko, V.O. Bibichenko*
Features of the claudin 1 and 7 expression
in the mucous membrane
of the large intestine in symptomatic
uncomplicated diverticular disease
and acute uncomplicated diverticulitis 23

*Дорофєєв А.Е., Приходько В.М., Ткач С.М.,
Дядик О.О., Криворук О.М., Гуркало Ю.З.*
Патогенетичне значення
порушень слизового бар'єра у хворих
із синдромом подразненого кишечника
та можливості корекції 29

*A.E. Dorofeyev, V.M. Prykhodko, S.M. Tkach,
O.O. Dyadyk, O.M. Kryvoruk, Yu.Z. Hurkalo*
Pathogenetic significance
of mucosal barrier disorders in patients
with irritable bowel syndrome
and the possibility of correction 29

Хірургічне лікування патології
органів травленняSurgical Treatment
of Digestive Pathology

*Бабій О.М., Шевченко Б.Ф., Гайдар Ю.А.,
Пролом Н.В., Милостива Д.Ф., Петішко О.П.*
Гістологічні зміни слизової оболонки
стравоходу та шлунка при грижах
стравохідного отвору діафрагми 38

*O.M. Babii, B.F. Shevchenko, Yu.A. Gaidar,
N.V. Prolom, D.F. Milostyva, O.P. Petishko*
Histological changes
of esophageal and gastric mucosa
in hiatal hernias 38

*Waseem Ahmed El Katib,
Nasser Madhlom Meazher,
Afrahan Hasan Jaddoa,
Abdul Rahman Kadhim Abdul Razaq,
Alaa Jumaah Manji Nasrawi*
Вплив дренажу черевної порожнини
на результати після неускладненої
лапароскопічної холецистектомії:
порівняльне клінічне дослідження 47

*Waseem Ahmed El Katib,
Nasser Madhlom Meazher,
Afrahan Hasan Jaddoa,
Abdul Rahman Kadhim Abdul Razaq,
Alaa Jumaah Manji Nasrawi*
Impact of abdominal drainage
on outcomes after uncomplicated
laparoscopic cholecystectomy:
a comparative clinical study 47



МУКОЗА КОМПЗИТУМ

Лікарський засіб

Дія

- Регенеруюча
- Імуномодуюча
- Протизапальна
- Дезінтоксикаційна
- Муколітична
- Секретомоторна

Показання

Запальні та ерозивно-виразкові процеси слизових оболонок

- шлунково-кишкового тракту
- сечостатевого шляхів
- верхніх і нижніх дихальних шляхів

Дисбіоз кишечника



Інформація про лікарський засіб призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарський засіб та повний перелік можливих побічних реакцій вказані в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Мукоза композитум, розчин для ін'єкцій. Р.П. UA/2946/01/01 від 02.07.2020. **Склад.** Діючі речовини: Argentum nitricum D6, Atropa bella-donna D10, Ceanothus americanus D4, Cephaelis ipecacuanha D8, Colibacillinum Nosode D28, Hydrastis canadensis D4, Kalium bichromicum D8, Kreosotum D10, Lachesis D10, Mandragora e radice siccata D10, Marsdenia cundurango D6, Momordica balsamina D6, Mucosa coli suis D8, Mucosa ductus choledochi suis D8, Mucosa duodeni suis D8, Mucosa ilei suis D8, Mucosa jejuni suis D8, Mucosa nasalis suis D8, Mucosa oculi suis D8, Mucosa oesophagi suis D8, Mucosa oris suis D8, Mucosa pulmonis suis D8, Mucosa pylori suis D8, Mucosa recti suis D8, Mucosa vesicae felleae suis D8, Mucosa vesicae urinae suis D8, Natrium diethyloxalacetatum D8, Oxalis acetosella D6, Pankreas suis D10, Phosphorus D8, Pulsatilla pratensis D6, Semecarpus anacardium D6, Strychnos nux-vomica D13, Sulfur D8, Ventriculus suis D8, Veratrum album D4; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. **Протипоказання.** Перший триместр вагітності. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Гіперчутливість до тваринного білка. **Побічні реакції.** У поодиноких випадках можливі алергічні реакції, зміни у місці введення.

Виробник: «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ»/Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Макет затверджено Замовником ТОВ «УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 22.02.2024 р.

Гастроентерологічні захворювання у дітей

- Циунчик Ю.Г., Шевченко І.М.,
Циунчик А.В., Степанов Г.Ф.
Транзйентна еластографія, ультразвукова
візуалізація та печінкові ферменти
в діагностиці хвороби печінки
при муковісцидозі в дітей 51

Gastrointestinal Diseases in Children

- Yu.G. Tsyunchyk, I.M. Shevchenko,
A.V. Tsyunchyk, G.F. Stepanov
Transient elastography, ultrasound
imaging and liver enzymes in diagnosis
of cystic fibrosis-related liver
disease in children 51

Огляди та лекції

- Ткач С.М., Дорофєєв А.Е.
Порівняльна ефективність і безпека
антагоністів дофамінових рецепторів
при гастроінтестинальних розладах 57
- Чистик Т.
Синдром функціональної
недостатності підшлункової залози:
диференційна діагностика,
можливості індивідуалізованої
біорегуляційної корекції 63
- Дядик О.О.
Запальні захворювання кишечника
та мікроскопічний колітис:
сучасні підходи
до морфологічної діагностики 67
- Абатуров О.Е., Нікуліна А.О.
Посттрансляційні модифікації гістонів,
пов'язані з розвитком метаболічно
асоційованої жирової хвороби печінки.
Частина 1. Загальні положення 71

Reviews and Lectures

- S.M. Tkach, A.E. Dorofiev
Comparative efficacy and safety
of dopamine receptor antagonists
in gastrointestinal disorders 57
- T. Chistyuk
Syndrome of functional
pancreatic insufficiency:
differential diagnosis, options
of an individualized
bioregulatory correction 63
- O.O. Dyadyk
Inflammatory bowel diseases
and microscopic colitis:
modern approaches
to morphological diagnosis 67
- O.E. Abatur, A.O. Nikulina
Post-translational histone modifications
associated with the development of metabolic
dysfunction-associated fatty liver disease.
Part 1. General provisions 71

Клінічний випадок

- Тутченко М.І., Рудик Д.В., Асланян С.А.,
Чуб С.Л., Бєседінський М.С.
Повторні варикозні кровотечі
при алкогольному цирозі печінки
(клінічний випадок) 83

Case Report

- M.I. Tutchenko, D.V. Rudyk, S.A. Aslanian,
S.L. Chub, M.S. Besedinskyi
Recurrent variceal bleeding
in alcoholic liver cirrhosis
(a case report) 83

Історія медицини

- Чабан М., Шевцова З., Гапонов В.
Федір Глазунов — викладач, латиніст
з українською душею 87

History of Medicine

- M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov
Fedir Hlazunov — teacher and Latinist
with a Ukrainian soul 87

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.3.2024.619>

Шановні колеги!

У 2024 році виповнюється 60 років Державній установі «Інститут гастроентерології НАМН України». Я щиро вітаю вас з ювілеєм єдиного інституту в Україні за спеціальністю «гастроентерологія»!

Інститут займає особливе місце серед відомих наукових установ нашої країни. Нам судилося стати учасниками створення абсолютно нового за кількісними і якісними показниками закладу, який не тільки впорався з важливим завданням з надання високоспеціалізованої медичної гастроентерологічної допомоги, але й став прикладом для інших установ нашої країни!

Сьогодні у складі нашого колективу працюють висококваліфіковані спеціалісти, які продовжують кращі традиції інституту.

За 60 років свого функціонування наш заклад перетворився на потужний науково-освітній центр зі значними здобутками та новою генерацією фахівців.

Вагомий науковий потенціал, інноваційні технології, новаторські проекти, які реалізовує інститут, дають йому змогу крокувати в ногу з часом і утримувати лідерські позиції.

За останні 10 років суттєво оновлена ресурсна база інституту: придбано та введено в експлуатацію нову сучасну діагностичну апаратуру, з метою поліпшення надання високоспеціалізованої гастроентерологічної допомоги дітям відкрито відділення дитячої гастроентерології, створені якісно нові за своїми функціями відділення мініінвазивних ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики, а також фізіотерапевтично-реабілітаційне відділення, розширено діапазон терапе-



втичних та хірургічних методів лікування. Все це виводить інститут на міжнародний рівень якості медичної допомоги.

**Директор ДУ «Інститут гастроентерології
НАМН України»,
член-кореспондент НАМН України,
професор, головний редактор
журналу «Гастроентерологія»
Юрій Степанов ■**

60 років славетного шляху. **До 60-річного ювілею Державної установи** **«Інститут гастроентерології НАМН України»**



Історія Державної установи «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України» бере початок з давнього 1964 року і тісно пов'язана з розвитком української гастроентерології. Тоді це був єдиний науковий інститут з проблем захворювань шлунково-кишкового тракту в СРСР. Основний напрямок діяльності інституту — вивчення клініки, розробка методів діагностики, лікування та профілактики захворювань органів травлення.

Упродовж 60 років інститут виконує функції головної наукової, організаційно-методичної та лікувально-діагностичної установи зі спеціальності «гастроентерологія» в Україні, здійснює освітню діяльність, а також є навчальною базою для післядипломної підготовки гастроентерологів, сімейних лікарів, терапевтів, середнього медичного персоналу.

Унікальність інституту дозволяє найбільш повноцінно, з позиції фундаментальної, прикладної науки та клініки вирішувати пріоритетні проблеми гастроентерології.

За свою історію інститут пройшов чимало випробувань. Нам судилося стати учасниками створення абсолютно нового за якісними показниками інституту. Це велика честь і відповідальність перед власним сумлінням та майбутнім.

За цей час наш заклад перетворився на потужний науково-освітній центр зі значними здобутками та новою генерацією фахівців.



Діапазон наукових інтересів співробітників Інституту гастроентерології дуже широкий. Вони першими в СРСР запровадили ендоскопічні методи дослідження та лікування захворювань органів травлення.

Інститутом вперше було створено спеціалізовану гастроентерологічну службу України та визначено принципи організації спеціалізованої медичної допомоги.

У перші десятиліття роботи закладу було створено наукову школу з ендокринної теорії взаємозв'язку органів шлунково-кишкового тракту. Проводились дослідження світового рівня щодо ролі регуляторних пептидів, гастроінтестинальних гормонів та поліспиртів у патогенезі хронічних захворювань, що вплинуло на створення нових методів діагностики та лікування.





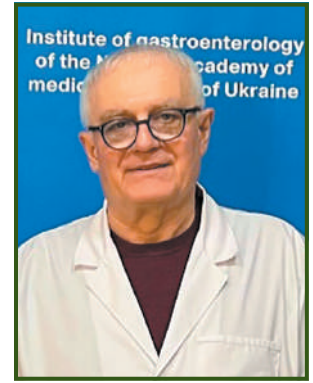
**Євген Максимович
Поляков**



**Павло Федорович
Кришень**



**Юрій Олександрович
Філіппов**



**Юрій Миронович
Степанов**

Першим директором Дніпропетровського інституту гастроентерології був головний гастроентеролог МОЗ України — **Євген Максимович Поляков**.

З 1967 року протягом 20 років інститутом керував доктор медичних наук, професор **Павло Федорович Кришень**.

З 1987 по 2011 рік інститут очолював член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор **Юрій Олександрович Філіппов**.

У стінах нашого закладу працювали визначні вчені-медики: П.А. Канишев, Ю.І. Рафес, В.Г. Ананьєв, І.І. Шелекетіна та ін. Вони зробили значний внесок у теоретичну та клінічну гастроентерологію. Їхні роботи відомі не лише в Україні, а й в усьому світі.

З 2011 р. і дотепер інститут очолює член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України **Юрій Миронович Степанов**.

З цього моменту було взято курс на повну модернізацію і ресурсне оснащення закладу новітньою сучасною високотехнологічною апаратурою світового рівня, відбулися якісні та кількісні зміни матеріально-технічної бази. За ініціативою професора Ю.М. Степанова роз-

винуту низку нових наукових та клінічних напрямів, завдяки чому сьогодні інститут є лідером в Україні в галузі надання високоспеціалізованої медичної допомоги пацієнтам з патологією органів травлення.

Сьогодні Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України є головною науково-дослідною установою з проблеми «Гастроентерологія» з розвинутою дослідною та клінічною базою. Тут проводиться вивчення етіології та патогенезу хвороб органів травлення, розробляються методи їх діагностики й лікування.

Завдяки потужній матеріально-технічній базі інтеграція фундаментальної та прикладної науки базується на поєднанні експериментальних і клінічних даних, терапевтичної й хірургічної гастроентерології.

З 2011 р., коли заклад очолив відомий уже на той час вчений Юрій Миронович Степанов, він одразу розвинув низку нових наукових та клінічних напрямків, які дали поштовх інституту отримати цінні наукові результати з діагностики й лікування пацієнтів з хворобами органів травлення. Завдяки ініціативі професора Ю.М. Степанова сьогодні інститут має такий кадровий та ресурсний потенціал, який дає підстави для визнан-





ня установи координаційним науково-практичним центром за спеціальністю «гастроентерологія» в Україні, основні якості якого — добротність та надійність.

У структурі закладу діють 8 наукових відділів, що дозволяє найбільш повноцінно, з позицій фундаментальної та прикладної науки вирішувати пріоритетні проблеми гастроентерології. В інституті діє низка провідних наукових шкіл, які мають оригінальні наукові концепції та визнання на світовому рівні: моделювання гастроентерологічної патології, клінічна ентерологія, клінічна дієтологія, діагностика та корекція холесекреторних порушень, фіброзу печінки та підшлункової залози, органозберігаючі способи хірургічного лікування, мініінвазивні ендоскопічні втручання.

Основні наукові напрямки інституту розробляються з урахуванням рівня наукових досягнень у світі, результатів попередніх багаторічних робіт з певної проблеми, соціальних потреб практичної охорони здоров'я. На сьогодні до них належать:

- вивчення факторів виникнення і перебігу основних захворювань органів травлення, розробка нових підходів до їх корекції, зокрема за допомогою лікувального харчування;
- розробка та удосконалення діагностики, консервативного лікування, профілактики і реабілітації пацієнтів з хворобами органів травлення;
- поліпшення діагностично-лікувальної тактики ведення педіатричних пацієнтів з хворобами органів травлення;
- оптимізація мініінвазивних технологій діагностики і лікування гастроентерологічної патології;
- удосконалення органозберігаючих хірургічних втручань при захворюваннях шлунково-кишкового тракту;
- впровадження методів реабілітації пацієнтів з хворобами органів травлення, пов'язаними з воєнними діями.

За останні 10 років в інституті виконано низку пріоритетних, соціально-значущих наукових розробок, які вирішують важливі проблеми: удосконалюються методи хірургічної корекції із застосуванням ендоскопічних технологій ускладненого перебігу грижі стравохідного отвору діафрагми, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, ахалазії кардії, стенозу гастродуоденальної зони виразкового генезу, розробляється комплекс нових критеріїв прогнозування перебігу хронічних запальних захворювань кишечника на підставі вивчення нових біомаркерів та факторів гуморального імунітету, обґрунтовуються нові підходи до діагностично-лікувальної тактики при неалкогольній жировій хворобі печінки у дітей на підставі вивчення факторів впливу і предикторів формування фіброзу печінки, розробляється нова програма корекції порушень нутритивного статусу у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, вивчаються особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих з імунною відповіддю на COVID-19 та обґрунтовуються нові підходи до діагностично-лікувальної тактики.

Сьогодні в інституті розроблені методи профілактики онкологічних захворювань через стабілізацію передракових станів, а також розпочато вивчення процесів фіброзу паренхіматозних органів, що лежать в основі захворювань та патологічних змін.

Сучасні підходи до виконання наукових досліджень, підвищення їх ефективності завдяки використанню найсучасніших методів, які базуються на доказах високої якості, спрямовані на поліпшення діагностики, лікування і профілактики захворювань органів травлення та сприяють оптимізації діяльності всієї системи охорони здоров'я України. Сьогодні наукові здобутки інституту відомі широкому колу фахівців в Україні і визнані в усьому світі.

З 2023 р. наукова тематика безпосередньо пов'язана з наслідками воєнних дій та станом здоров'я військовослужбовців, розробляються нові методи діагностики і лікування соціально значущих захворювань органів травлення, що сприятиме поліпшенню якості життя пацієнтів та зміцненню обороноздатності нашої держави.





Велика увага приділяється підготовці наукових кадрів вищої кваліфікації та виконанню дисертацій. За останні 10 років співробітниками інституту захищено 5 докторських, 10 кандидатських дисертацій, 2 дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Провідні фахівці інституту входять до складу комісій Міністерства освіти і науки, є членами мультидисциплінарних робочих груп МОЗ України зі створення клінічних рекомендацій та уніфікованих клінічних протоколів.

У 1969 р. інститутом було засновано збірник наукових праць «Гастроентерологія», який сьогодні включено до категорії А переліку наукових фахових видань України. Завдяки своєму високому авторитету та сучасному науково-практичному рівню це видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus.

Наукові результати широко висвітлюються в публікаціях, монографіях, навчальних посібниках. За останні 10 років опубліковано: 2 монографії, 4 навчальних посібника, 27 методичних рекомендацій, 40 інформаційних листів, 450 статей (зокрема, 40 у закордонних виданнях, 56 у виданнях, які індексуються наукометричними базами Web of Science та Scopus), 850 тез (у тому числі 170 у закордонних виданнях).



Інститут є клінічною базою кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО і кафедри факультетської педіатрії та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету. Тут вдосконалюють свою професійну майстерність і підвищують кваліфікацію фахівці з усіх регіонів України.

Значний досвід у практичній діяльності є підставою для широкого впровадження наукових результатів у практичну роботу установ охорони здоров'я. Сьогодні

інститут включений МОЗ України до переліку баз стажування лікарів-інтернів за спеціальностями «внутрішні хвороби», «педіатрія», «хірургія».

Сумісно з Дніпровським державним медичним університетом в Інституті гастроентерології була заснована спеціалізована вчена рада з правом проводити захист дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальностями «гастроентерологія», «кардіологія», «педіатрія». Багато років її очолював директор інституту, професор Ю.М. Степанов. За час роботи цієї ради було захищено 180 дисертацій.



Міжнародне визнання та авторитет інституту дозволили більшості вчених увійти до складу багатьох міжнародних асоціацій і стати активними учасниками усіх головних міжнародних форумів з проблем гастроентерології й гепатології та набути значного досвіду виступів як спікерів на великих міжнародних конгресах. Наукові проекти інституту мають міжнародну підтримку, зокрема грантову.

Інститутом здійснюється співпраця із закордонними та вітчизняними науковими установами — з Гарвардським університетом, установами НАМН України: Інститутом педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової та Інститутом ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка, а також багатьма іншими.

Продовжується вирощування молоді перспективної команди науковців та лікарів. Молоді вчені постійно беруть участь у науково-практичних конференціях, зокрема за межами України, де представляють результати своєї роботи.

Інститут як провайдер заходів з безперервного професійного розвитку лікарів України використовує всі можливості для залучення великої аудиторії слухачів за допомогою онлайн-конференцій.

Щорічно проводяться традиційні наукові сесії Інституту гастроентерології НАМН України, які останніми роками набули широкої популярності в колі лікарів та науковців нашої країни і під час яких співробітники Інституту гастроентерології діляться своїм досвідом та результатами наукових досліджень з медичною спільнотою всієї України та інших країн.

Останніми роками впроваджено новий формат доповідей — майстер-класи шляхом прямого включення з операційних інституту та симуляційні тренінги, які



дають змогу учасникам безпосередньо ознайомитись із сучасними світовими методиками діагностики, лікування і реабілітації, які сьогодні застосовуються в інституті, і особисто взяти участь в їх виконанні.

Сьогодні широкий фронт наукових пошуків підтримується колективом висококваліфікованих кадрів завдяки матеріально-технічному потенціалу інституту. Рівень лікувально-діагностичної, науково-організаційної роботи, сучасного обладнання відповідає кращим світовим стандартам.

Успішна робота інституту стала можливою за умов постійної підтримки Президії Національної академії медичних наук України і особисто її президента — академіка Національної академії наук і Національної академії медичних наук України Віталія Івановича Цимбалука.

Національна академія медичних наук України здійснює керівну роль у роботі Інституту гастроентерології, забезпечуючи високий рівень наукових досліджень і спеціалізованої медичної допомоги.

Наукові здобутки останніх років мають вагомe значення в розвитку вітчизняної та світової гастроентерології.

На сьогодні вперше розроблені діагностичні критерії формування групи ризику розвитку диспластичних змін слизової оболонки, що на 25–30 % збільшує вірогідність діагностики раннього раку шлунка та в 2 рази зменшує необхідність проведення морфологічного дослідження за допомогою біопсій. Уперше в Україні визначено чутливість та специфічність пілоричної метаплазії тіла шлунка, яку можливо діагностувати лише за допомогою NBI-режиму, як критерію для прогнозування шлункового канцерогенезу.

Уперше в Україні впроваджена система ендоскопічного ультразвукового дослідження (EUS) органів шлунково-кишкового тракту з функцією еластографії, яка дозволила шляхом чіткого диференціювання ступеня інвазії раннього раку шлунково-кишкового тракту персоналізувати лікування (мінінвазивне ендоскопічне або лапаротомне); підвищити на 25–30 % ефективність діагностики підслизових утворень шлунково-кишкового тракту; поліпшити ранню діагностику патології підшлункової залози шляхом застосування EUS-еластометрії, яка в 1,5 рази за інформативністю переважає трансабдомінальне УЗД.

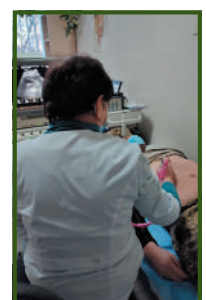
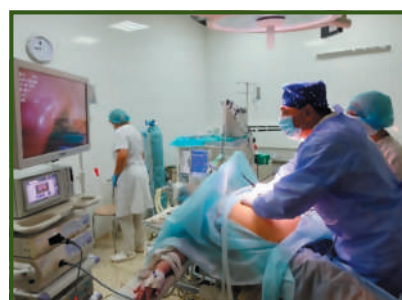
Виконуються підслизова дисекція, мукозектомія, поліпектомія, видалення пухлин, лігування варикозно розширених вен стравоходу із застосуванням високо-



частотного хірургічного апарата з аргоноплазмовою коагуляцією Soring ARCO 3000. Розроблені комбіновані мініінвазивні втручання зі збереженням сфінктерних утворень та метод оновлення функції фізіологічної кардії і пілоруса шляхом обґрунтованого застосування пневмодилатації, що дозволяє зменшити травматичність оперативних втручань, скоротити кількість інтраопераційних ускладнень.

У відділі хірургії виконуються переважно органозберігаючі операції: лапароскопічна ендоскопічно асистована холецистолітомія/холецистополіпектомія; ендолароскопічна балонна дилатація; ендолароскопічна ізольована дуоденопластика; лапароскопічна кардіокрурофазія з гастроплікацією та гастродіафрагмомпексією; балонна пневмокардіодилатація зі ступінчастим підходом; інтраопераційна манодобітометрія з інтраопераційним фармакологічним тестом на розслаблення сфінктера Одді; дозована ендолароскопічна балонна папілодилатація та інше.

Співробітниками відділу захворювань печінки та підшлункової залози удосконалена неінвазивна діагностика неалкогольної жирової хвороби печінки та неалкогольного стеатогепатиту за допомогою стеатометрії та



зсувнохвильової еластографії, що дозволило розробити діагностичні критерії раннього виявлення хронічних дифузних захворювань печінки, протягом останніх років в інституті проводяться дослідження особливостей формування та прогресування стеатозу й фіброзу печінки, що дає значний економічний ефект від лікування патології печінки на ранніх стадіях.



У нашому інституті функціонує єдиний в Україні відділ захворювань кишечника, який займається однією з найбільш складних та невіршених проблем сучасної гастроентерології — це запальні захворювання кишечника. Застосовуються нові неінвазивні діагностичні критерії активності запального процесу — фекальний кальпротектин, мієлопероксидаза, альфа-1-антитрипсин, IgG4, ANCA (антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла) і ASCA (антитіла до *Saccharomyces cerevisiae*), що дозволяє підвищити ефективність лікування і якість життя пацієнтів.



Провідним напрямком роботи відділу дитячої гастроентерології є новітні аспекти діагностики, лікування та профілактики дисметаболических захворювань печінки та підшлункової залози, у рамках якого розроблені методики ранньої діагностики нутритивних розладів (мальнутриції, ожиріння) у дітей шляхом визначення складу тіла за допомогою біоімпедансного аналізу, який дозволяє у найкоротший термін в умовах воєнного часу визначитися з типом розладів харчування та провести своєчасну їх корекцію; методики ранньої неінвазивної діагностики стеатозу та фіброзу печінки й підшлункової залози шляхом «інструментальної пальпації» за допомогою транз'єнтної еластографії та зсувнохвильової еластометрії, що дозволяють виявити патологічні структурні зміни на ранніх етапах захворювання та провести своєчасну корекцію.



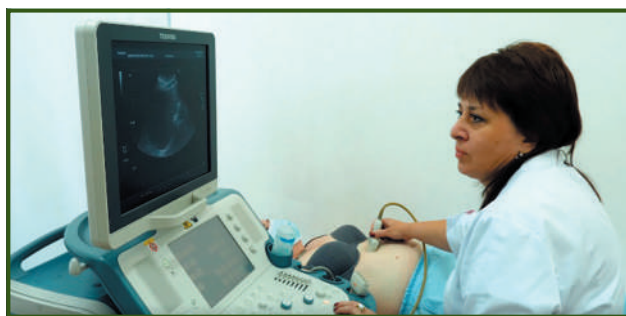
Упродовж останніх 10 років відбулись кількісні та якісні зміни клінічної бази інституту, яка, за висновком Головної акредитаційної комісії МОЗ України, має вищу категорію. Продовжується модернізація та перенадання новітнім медичним та науково-дослідним обладнанням, проводиться ремонт відділень.

Широкий спектр високоспеціалізованої гастроентерологічної допомоги, яка надається в клінічних підрозділах інституту, втілений завдяки наявному обладнанню світового рівня та досвіду наших лікарів.

Сьогодні використовується ендоскопічне обладнання провідних компаній: OLYMPUS, SonoScape, PENTAX та ін. Це дозволяє в багатьох випадках або обходитись без біопсії, або зменшити кількість біоптатів.

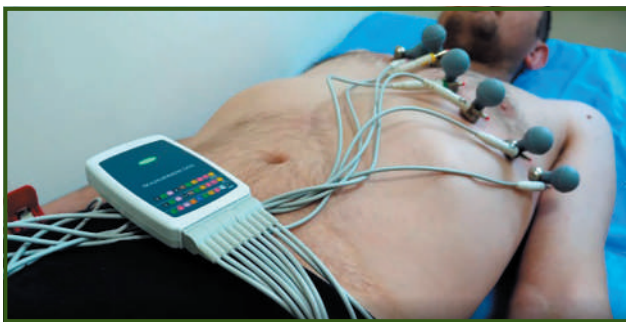
Особлива увага завжди приділяється передраковим захворюванням. Сучасне ендоскопічне обладнання дозволяє підвищити наші діагностичні можливості у виявленні та верифікації прихованої передпухлинної патології і початкових форм злоякісних пухлин.

Сонологічні дослідження проводять з використанням унікальних ультразвукових опцій — зсувнохвильової еластометрії та стеатометрії, які надають досліднику можливість оцінити рівень стеатозу та фіброзу в числовому вимірі, що значно полегшує встановлення діагнозу та дозволяє контролювати динаміку лікування печінки, підшлункової залози та селезінки.



10 років потому в нашому закладі встановлено перший в Україні апарат FibroScan, який дозволяє максимально точно неінвазивним методом визначити вираженість фіброзу печінки, що сьогодні є золотим стандартом діагностики і важливою відправною точкою у виборі тактики лікування. Особливістю даного апарата є функція CAP — це інструмент для неінвазивної оцінки та кількісного визначення стеатозу. Це новітній і потужний інструмент в руках гепатолога.

Безцінна інформація стосовно комплексної оцінки складу тіла при ожирінні, метаболічному синдромі надається за допомогою апарата TANITA (Японія), який вимірює індекс маси тіла, кількісний та якісний склад жиру, м'язів, водний баланс. Результати дозволяють встановити порушення нутритивного статусу та допомагають у його корекції.



В інституті впроваджено інноваційну PRECISE діагностику, за допомогою якої проводиться аналіз варіабельності серцевого ритму з використанням хмарної технології автоматизованої інтерпретації ЕКГ з аналізом більше ніж 700 параметрів на основі Міннесотського коду; результат на підставі всіх існуючих міжнародних стандартів може бути отриманий усього за 6 хвилин. PRECISE використовується для виявлення серцево-судинних ризиків, донозологічної діагностики серцево-судинних захворювань та оцінки стану вегетативної нервової системи.

У науково-дослідному секторі інституту виконується не тільки загальний спектр лабораторних досліджень, а й специфічні, ексклюзивні методи для відділень клініки, науково-дослідної тематики та в рамках договорів про співробітництво з іншими медичними установами. Науково-дослідний сектор постійно бере участь у міжнародних та міжлабораторних програмах перевірки професійного рівня, має сертифікацію на право проведення лабораторних досліджень.



Автоматизація більшості лабораторних процесів відбувається завдяки сучасному лабораторному обладнанню від провідних світових компаній. Новітня інтегрована система — автоматичний біохімічний аналізатор COBAS INTEGRA від фірми Roche (Швейцарія) дозволяє виконувати широкий спектр досліджень майже 100 показників.



Дуже велику роботу провів інститут, щоб відкрити якісно нове за своїми функціями фізіотерапевтично-реабілітаційне відділення: для створення належного рівня сучасної доказової реабілітаційної допомоги, на виконання урядових доручень була змінена організаційна структура, а саме фізіотерапевтичне відділення було повністю переобладнане в відділення фізіотерапевтично-реабілітаційне.

Як на початку війни, так і дотепер залишається завдання збереження наукового потенціалу інституту, налагодження роботи в воєнних умовах, перегляду наукової тематики у воєнних умовах та урахування розвитку постковідного синдрому у населення.

Вагомий науковий потенціал, інноваційні технології, новаторські проекти, які реалізовує інститут, дають йому змогу крокувати в ногу з часом і утримувати позиції лідера в наданні високоспеціалізованої гастроентерологічної допомоги.

Успішне функціонування будь-якої установи пов'язано насамперед з наявністю колективу фахівців-однотимців. Сьогодні в інституті є така команда, яка спроможна вирішувати завдання будь-якої складності в галузі високоспеціалізованої гастроентерології.



Інститут завжди був, є і, сподіваємось, довго буде справжнім і беззаперечним флагманом української гастроентерології. ■

UDC 612.335.2:576.524:577.29

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.3.2024.621>

D.M. Masiuk, V.S. Nedzvetsky
Dnipro State Agrarian and Economic University, Dnipro, Ukraine

Muramyl peptide blend ameliorates intestinal inflammation and barrier integrity in cell culture model

Abstract. Background. The intestinal barrier is a crucial structure for maintaining the balance in permeability of digested food and restriction of microbial invasion from internal environment. Imbalance in these functions closely related to the initiation of intestinal epithelium reactivity and inflammation. Inflammation is the most common cause of intestinal dysfunction. Muramyl peptides (MPs) are small signaling molecules which stimulate intracellular receptors of pathogens and are potent regulators of cell response. However, molecular mechanisms of MP effect on intestinal cells remain unknown. The study of MP application to maintain viability of Caco-2 cells was aimed to explore the cytoprotective effect of MP-based probiotic on gut inflammation and intestinal barrier integrity. **Materials and methods.** Caco-2 cells were treated with 10–100 µg/ml lipopolysaccharide (LPS), 5–50 µg/ml MPs and combination of LPS + MPs. Cell viability was measured with MTT assay. Occludin content was detected with Western blotting. Enzyme-linked immunosorbent assay was applied to assess interleukin-8 (IL-8) production. **Results.** Obtained results have shown that LPS treatment with doses of 10–100 µg/ml induced in a decrease in cell viability and occludin content. On the contrary, IL-8 content was increased in LPS treatment that evidence the dose-dependent proinflammatory changes in Caco-2 cells. No significant changes were detected in the cells exposed to 5–50 µg/ml doses of MPs. However, application of 50 µg/ml of MPs inhibited IL-8 upregulation in LPS-exposed cells. Besides, MPs exhibited a dose-dependent cytoprotective effect in respect to cell viability at a dose of 20 and 50 µg/ml. Furthermore, MP dose of 50 µg/ml helped restore occludin content in LPS-exposed cells. **Conclusions.** Taking into the account that occludin is one of major components of tight junctions, MPs can restore epithelial barrier integrity in compromised gut. Observed results demonstrated that MPs is a promising agent in inflammation-induced intestinal injury and maintaining gut barrier function.

Keywords: tight junctions; occludin; interleukin-8; gut inflammation

Introduction

The intestine absorbs digested food and provides all cells of the body with nutritional compounds. On the other side, intestinal cell layers serve as barrier for various microorganisms and toxins. Intestinal barrier efficacy was maintained with two main physical mucosal and epithelial cell structures [1]. Epithelial cell monolayer exhibits unique features in terms of permeability for nutritional molecules while paracellular transport is extremely restricted. Multiple intercellular adhesion molecules form tight connection between neighbor epithelial cells and limit intestinal permeability [2]. Two groups of adhesion proteins including tight junctions (TJ) and adherens junctions (AJ) are confirmed to be physi-

cal ground of intestinal barrier integrity [3, 4]. Occludin is the member of adhesion protein group and confirmed as molecular biomarker of intestinal barrier alterations [5].

Combined into tight monolayer, epithelial cells are permanently affected by enteric pathogens and various toxic compounds consumed with food. Thus, intestinal cells are the first target for detrimental agents which stimulate defensive cellular mechanisms. Different microbial-derived factors are potent to initiate intestinal inflammation [6, 7]. Besides, gut inflammation can lead to disbalance in epithelial cell junctions and decline in its specialized adhesion [8]. As a rule, cell inflammatory response is accompanied by cytokines upregulation and their release. Mostly, transcriptional regulation of

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2024
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Недзвєцький Віктор Станіславович, доктор біологічних наук, професор, кафедра фізіології, біохімії тварин та лабораторної діагностики, Дніпровський державний аграрно-економічний університет, вул. Сергія Єфремова, 25, м. Дніпро, 49009, Україна; e-mail: nedzvetskyvictor@ukr.net; тел.: +380 (99) 783-33-25

For correspondence: Victor Nedzvetsky, Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Physiology, Biochemistry of Animals and Lab Diagnostics, Dnipro State Agrarian and Economic University, Serhii Efremov st., 25, Dnipro, 49009, Ukraine; e-mail: nedzvetskyvictor@ukr.net; phone: +380 (99) 783-33-25

Full list of authors' information is available at the end of the article.

proinflammatory cytokine production is universal mechanism in different cell types including intestine epithelial cells via activation of nuclear factor kappa-chain B-cells (NF- κ B). A number of stimuli activate NF- κ B-dependent pathway and consequently initiate cell response [9]. The fragment of microbial wall lipopolysaccharide (LPS) is confirmed to be initiator of inflammatory changes through the NF- κ B activation and upregulation of proinflammatory cytokines [10, 11].

Chronic and acute inflammation are reported as widespread factors which are potent to induce intestinal injury [12]. Gut inflammation is accompanied by release of cytokines, macrophages and lymphocytes invasion that initiate cascade of proinflammatory changes [8, 13]. Together with antimicrobial effect, inflammatory response induces host cell disruption in the intestine and disturbance in gut functioning. The abnormalities in gut barrier integrity were demonstrated in a number of *in vivo* and *in vitro* models irrespectively of the nature of the factor that caused inflammation. There is the rising evidence that inflammation is often accompanied by redox imbalance and oxidative stress generation [14].

Fragments of peptidoglycans named muramyl peptides (MPs) are microbial wall-derived signaling molecules which are recognized by pattern recognition receptors and induce anti-microbial response [15, 16]. The activation of NF- κ B-dependent pathway is a crucial part of this response [17]. In contrast to LPS which stimulates Toll-like receptors, MPs activate innate immunity through the intracellular receptor nucleotide-binding oligomerization domain 2 (NOD2) [7, 10]. Both LPS and MPs can affect epithelial cell functioning as well as intestinal barrier functioning. Besides, there was demonstrated a stimulatory effect of LPS and MPs on different cell types [18, 19]. The cell cultures are suitable models to study the efficacy of cytoprotective agents against cytotoxicity caused by inflammation [20, 21]. Several studies have used *in vitro* gastrointestinal cell models including colonic adenocarcinoma cells to evaluate the protective effects of natural compounds [22, 23]. LPS is unique compound of Gram-negative bacteria and is described as the initiator of intestinal epithelium inflammation [24]. Furthermore, multiple effects of LPS trigger innate immunity signaling and induce intestinal barrier dysfunction [25, 26]. Therefore, LPS is convenient tool to induce the inflammation and construct the model for assessing the efficacy of cytoprotective chemicals. Despite well-reported proinflammatory features of LPS, there is no data on the intestinal epithelium stimulation with MP treatment.

Thus, the **aim** of present work was to study cytoprotective effect of MPs on the inflammation and intestinal barrier function in Caco-2 cells exposed to LPS.

Materials and methods

The study was carried out in the Biosafety Center, the scientific and research center of biosafety and ecologic control of Dnipro State Agrarian and Economic University.

Isolation of mucopeptide fraction and analysis of its amino acid composition

MP blend was isolated and purified from *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* according to the protocol of the central laboratory of ENZIM Group Biotechnology company (Enzim Ltd, Ukraine) as it was described earlier

[19]. Amino acid composition of the aforementioned mucopeptide fraction was analyzed using acid hydrolysis of chromatography purified fraction. Briefly, the sample mucopeptide fraction with concentration of 1 mg/ml was mixed with equal volume of 6 M HCl in glass container and sealed. The hydrolysis was performed in nitrogen atmosphere at 110 °C for 24 h. The resulting product was mixed for neutralization with 6 M NaOH and then diluted with 0.02 M HCl. Amino acid composition was measured with amino acid analyzer Hitachi L-8800 (Hitachi Corp., Japan).

Cell culture and treatment

The human colon adenocarcinoma cell line Caco-2 was purchased from American Type Culture Collection (HTB-37TM, ATCC, Manassas, VA). The growth of Caco-2 cells was carried out in 75-cm² flasks in Dulbecco's Modified Eagle Medium and Ham's F12 medium (1 : 1) (DMEM/F12 contained high glucose, 4500 mg/dL; HyClone, Invitrogen Company, USA) supplemented with 10% fetal bovine serum, 1% non-essential amino acids, 1% sodium pyruvate, 1% glutamine, and 1% streptomycin/penicillin. The cell culture was incubated in a humidified atmosphere at 37 °C and 5% carbon dioxide. The medium was replaced every 48 h. When the cells achieved nearly 90% confluence, the receding for a next passage was carried out using 0.25% trypsin-EDTA (0.25% trypsin, 0.02% EDTA). A minimum of 18 passages were performed before the start of cell growing. During the last passage, the cells were replaced into 6 well plates with concentration of $5 \cdot 10^5$ cells/well and cultured to receive 100% confluence. The cells at complete confluence were washed with phosphate buffered saline (PBS) and cultured and growth-arrested with 0.2% fetal bovine serum containing medium 12 hours before the treatment. Caco-2 cells were exposed to LPS (10, 50 and 100 μ g/mL), MPs (5, 20 and 50 μ g/mL) and combined LPS (50 μ g/mL) with various MP doses.

LPS exposure was carried out as a paradigm to induce intestinal inflammation. The confluent Caco-2 cells were exposed to LPS with doses 10, 50 and 100 μ g/mL final concentration by adding LPS stock solution prepared by dissolving it in dimethyl sulfoxide at 1 mg/mL immediately before exposure.

The confluent Caco-2 cells were exposed to MPs with doses 5, 20 and 50 μ g/mL final concentration by adding LPS stock solution prepared by dissolving it in dimethyl sulfoxide at 1 mg/mL immediately before exposure. The cells were pre-treated with MPs for 60 min and thereafter LPS 50 μ g/mL was added to the medium of MPs + LPS-exposed cells.

Cell viability (MTT assay)

The effect of MPs on the viability of Caco-2 cells was assessed by MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) assay (Bahuguna et al., 2017). Briefly, Caco-2 cells ($1 \cdot 10^4$ cells/well) were seeded in 96-well plates with DMEM/F12 and incubated for 24 hours at 37 °C, 95% humidity and 5% CO₂ content. After attachment and growth start, the cells were washed with PBS and exposed to various (5, 20 and 100 μ g/mL) doses of MPs, LPS and LPS + MPs for 48 h. Subsequently, the medium was replaced with fresh medium containing 10 μ l of MTT-labeled reagent for 4 h. Then dimethyl sulfoxide (100 μ l) was added into wells and incubated for 10 min. The values of optical density were mea-

sured at 570 nm in the presence of Sorensen’s buffer using an ELISA plate reader (SpectraMax Plus 384, Molecular Devices, USA).

Estimation of interleukine-8 production

The conditioned medium after 48 h of Caco-2 cells treatment with aforementioned doses of MPs, LPS and LPS + MPs was collected and IL-8 content was measured using Human IL-8 ELISA Kit (ab214030, Abcam, USA) according to the manufacturer’s recommendations.

Western blotting

The control Caco-2 cell group and cell groups treated with LPS, MPs, and LPS + MPs were washed in Petri dishes with cold PBS and harvested by scrapping without trypsinization. The cells collected from every Petri dish were centrifuged and lysed in RIPA buffer containing proteinase and phosphatase inhibitor cocktail. Caco-2 cell proteins were extracted during 60 min at 4 °C. After lysis, the cell extracts were centrifuged at 40,000 g for 20 min. The content of total protein in supernatants was measured with a spectrophotometer according to the modified Bradford assay using bovine serum albumin as the standard (Markwell et al., 1978). The supernatant of each protein extract was mixed with Laemmli sample buffer containing 0.1 M dithiothreitol in 1 : 1 ratio and boiled for 5 min. Fixed with this buffer protein the samples were frozen and stored in –80 °C before the start of the Western blotting.

The proteins were separated with polyacrylamide gel electrophoresis using 5–20% gradient of acrylamide and then the proteins were transferred from gel onto polyvinylidene fluoride membrane with electric field of 250 mA during 60 min. After transferring, polyvinylidene fluoride membrane was washed with PBS and blocked in 1% bovine serum albumin solution in PBS with 0.1% Tween 20. Blocked membrane was probed overnight at 4 °C for primary anti-occludin antibodies (1 : 1000, Santa Cruz, sc-271842), and

anti-GAPDH (glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase) antibodies as a housekeeping marker (1 : 2000, Santa Cruz, sc-365062). After washing, the membrane was incubated with secondary anti-mouse IgG antibodies conjugated with horseradish peroxidase at room temperature during 60 min (1 :10,000, Abcam, ab6721).

Immunostaining was performed with luminol-coumaric acid-hydrogen peroxide solution by the enhanced chemiluminescence method with the X-ray film exposition (Konica Minolta, Japan). Densitometric analysis of the Western blot results was performed using TotalLab TL120 software (USA). The intensity value obtained by scanning every individual band was normalized to the intensity of corresponding GAPDH band.

Statistical analysis

All experiments were performed in triplicate. We used the arithmetic mean (x) and standard error (SE) to present the quantitative traits. Statistical comparisons of the data were performed using one-way analysis of variance with the StatView 5.0 (SAS Institute Inc., USA). The graphs were developed in GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, USA). P values less than 0.05 were accepted as statistically significant.

Results

The analysis of amino acid content in MP blend was carried out to verify the type of major MP fragments produced with enzyme lysis. Obtained results have shown that amino acid composition and they ratio are close to the earlier reported muramyl pentapeptide structure [16, 19]. Alanine content was higher than that of other detected amino acids (Table 1).

The detection of cell viability was carried out to reaffirm the LPS-caused disturbance and estimate the protective effect of MPs on the intestinal cells. Observed results demonstrated a decline in cell viability in LPS-exposed group compared to controls (Fig. 1).

Table 1 — Amino acid content in peptidoglycan fragments isolated from *L.delbrueckii*

Amino acid	Ala	Asp	Lys	Glu	Gly
Content, µg/mg	15.03	4.12	10.24	8.79	5.25

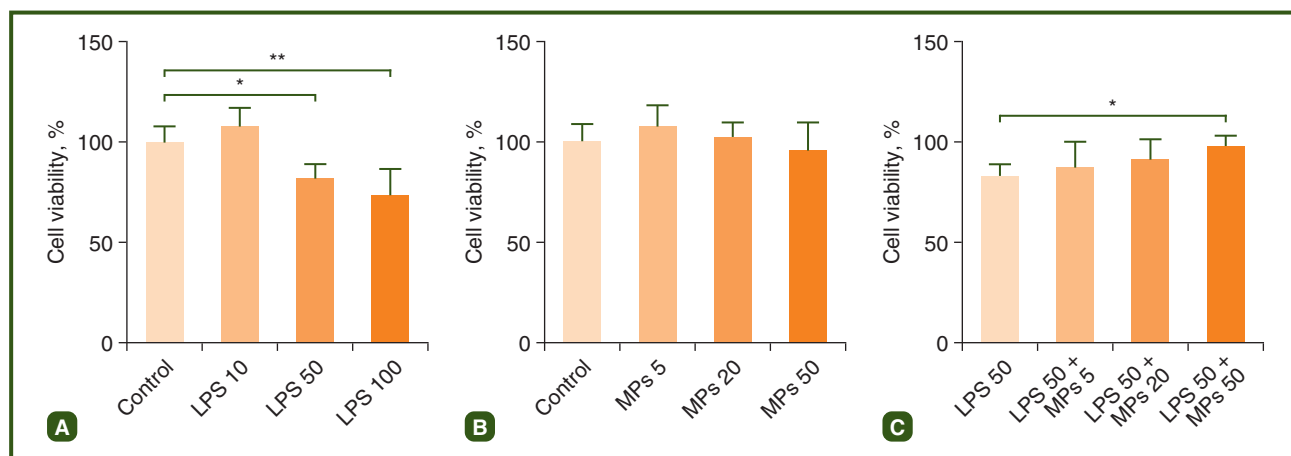


Figure 1 — Cell viability level in Caco-2 cells exposed to LPS (A), MPs (B) and LPS + MPs (C). Data of four independent experiments are shown for every exposure. Significance of differences is represented as: * — P < 0.05, ** — P < 0.01

No statistical changes were detected for cell viability in MPs-exposed group compared to control unexposed cells. On the contrary, an increase in cell viability was detected in LPS + MPs-exposed cells compared with LPS-exposed group.

The content of IL-8 was measured to reaffirm proinflammatory changes in LPS-induced cell model. A statistically significant increase in IL-8 content was observed in Caco-2 cells treated with LPS compared to control (Fig. 2).

In contrast, a slight increase in IL-8 content was detected in MPs-treated cells compared to control group. An improvement of IL-8 level was observed in Caco-2 cell exposed to LPS + MPs compared to LPS-exposed cells (Fig. 2).

Occludin content was detected to evaluate the effect of MPs on the intercellular adhesion of the intestinal epithelium. Obtained results demonstrated a statistically significant decrease in occludin content of LPS-exposed cells (Fig. 3).

Observed results demonstrated a statistically significant effect of MPs 50 µg/mL dose on inflammation-challenged intestinal cells. MP application improved cell viability, inhibited IL-8 upregulation and restored occludin content in LPS-exposed Caco-2 cells.

Discussion

Intestinal health maintenance remains the actual problem for human. The number of deleterious factors which are potent to disturb gut functioning and consequently induce complications in other tissues permanently grows in the world [1]. The leading role of an inflammation and detrimental effects on intestinal cell functioning is confirmed by numerous reports of both *in vivo* and *in vitro* models [23, 27, 28]. In spite of recent progress in study of intestinal barrier functioning, the molecular mechanisms of gut disruption called “leaky gut” are still poorly understood [27]. Microbiome-derived molecules including fatty acids, muramyl peptides and LPS plays a special role in gut barrier integrity [19, 29]. Postbiotics are considered to be a promising tool to alleviate several metabolic diseases [30, 31]. The application of MP-based postbiotics is of particular interest in terms of maintaining the intestinal health. Despite production of MP-based drugs, their effect on gut barrier integrity remains unknown [32, 33].

LPS treatment of Caco-2 cells is widely used to simulate intestinal mucositis *in vitro* [23, 26, 34]. The present study aimed to determine the effects of MPs in LPS-exposed intestinal epithelium cells to test the inflammato-

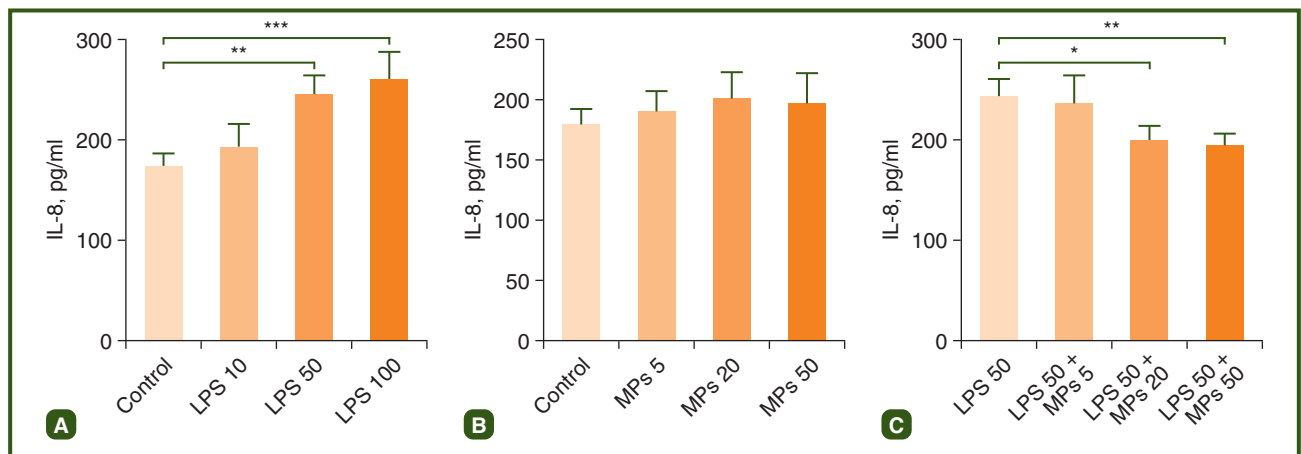


Figure 2 — The content of IL-8 in Caco-2 cells exposed to LPS (A), MPs (B) and LPS + MPs (C). Data of four independent experiments are shown for every exposure. Significance of differences is represented as: * — $P < 0.05$, ** — $P < 0.01$, * — $P < 0.001$**

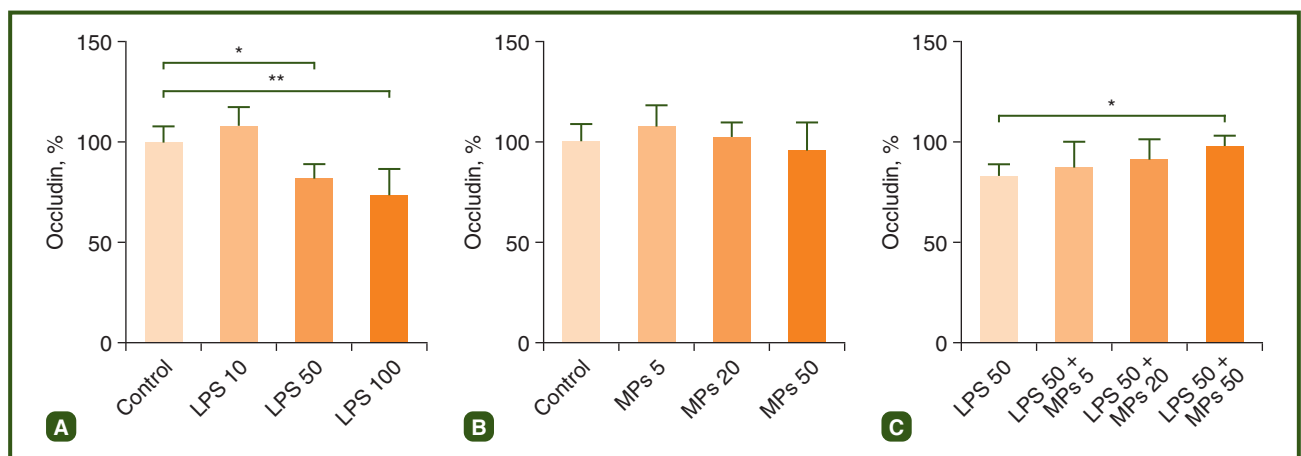


Figure 3 — The relative content of occludin in Caco-2 cells exposed to LPS (A), MPs (B) and LPS + MPs (C). Data of four independent experiments are shown for every exposure. Significance of differences is represented as: * — $P < 0.05$, ** — $P < 0.01$

ry response modulation by interference with TLR- and NOD-dependent pathways. The results have shown that LPS-induced decline in cell viability was improved with MP pre-treatment in Caco-2 cells. Observed results suggest cytoprotective effect of MPs on the intestinal LPS-caused inflammation.

Inflammation is confirmed as leading detrimental factor of intestinal damage. Inflammatory response is an important part of innate defense against infectious agents [11]. However, overactivation of cytokine production can lead to cell injury and imbalance in their functioning [20]. Proinflammatory cytokines are confirmed to be the initiators of both antimicrobial inflammatory response and different injuries accompanied by excessive cytokine production. A number of anti-inflammatory agents are confirmed to ameliorate functional decline and cell damage caused by gut inflammation [11, 21, 23]. Therefore, the modulation of cytokine expression could be a promising manner to restrict detrimental effect of proinflammatory shift. LPS-induced increase in proinflammatory cytokine IL-8 in Caco-2 cells observed in our study demonstrated a dose-dependent inflammation. Therefore, upregulation of cytokine production may be important cause of both decline in cell viability and decrease in occludin content detected in LPS-exposed cells in present study.

The disruption of intestinal barrier is directly linked to the epithelial cell damage [35]. The defensive role of the intestinal epithelial barrier is dependent on intercellular TJ [36]. Of note, the formation of TJ protein complexes including occludin and zonula occludens-1 is a crucial process for maintaining the intestinal mucosal barrier [37]. In addition, the results of a recent study demonstrated that TJ destruction and high level of mucosal permeability are induced by LPS [11]. The results obtained in our study regarding occludin content decline due to LPS exposure are in line with literature data [10]. Therefore, this decrease is evidence that LPS induced disruption of TJ proteins and intestinal barrier. Obtained in our study results demonstrated that MP application improved occludin content in LPS-treated cells and had a protective effect in respect to TJ restoration as well as intestinal barrier functioning. A decrease in occludin content is considered one of most critical abnormalities in enteric diseases [12]. Therefore, occludin decline demonstrates the link between proinflammatory IL-8 upregulation and disturbed gut barrier integrity. Furthermore, MP application restored occludin content in LP-exposed Caco-2 cells that reinforces TJ and barrier functioning. The results we obtained on the protective effect of MPs in terms of gut barrier integrity are presented for the first time.

Observed cytoprotective effect of MPs can be associated with signaling role of this postbiotic where first sensor is intracellular NOD2. MPs are recognized as signaling molecules which stimulate NOD2/NF- κ B pathway and consequently activate NF- κ B-dependent cytokine production and are most prevalent part of peptidoglycan fragments in microbial environment [15, 16]. The turnover of peptidoglycan fragments is a main cause of soluble muropeptide generation. Permanent release of MPs from various taxa of microflora leads to recycling between bacterial cell wall and

enteric environment [31]. Other part of MPs is absorbed by epithelial cells where this postbiotic serves as signaling factor. MP intake into intestinal cells initiates cellular response and stimulates innate immunity.

One of possible mechanisms to ameliorate an inflammation with MP exposure is the modulation of the cytokine production. Given that LPS and MPs stimulate different pathways related to Toll-like and NOD receptors, respectively, the possible competition between the targets of these receptors may downregulate cytokine expression. Other mechanism responsible for cytoprotective effect of MPs may be related to binding MPs with hexokinase II [16]. Hexokinase II serves as MP intracellular sensor which can regulate mitochondrial activity [38]. The results of present study have shown that MP application improved upregulation of IL-8 content caused by LPS. However, there were no detected significant differences between control and MPs-treated cell groups. Thus, MPs develop the cytoprotective effect against an imbalance in proinflammatory cytokine production. The data obtained in our study on the IL-8 content decrease in Caco-2 cells exposed to MPs are reported for the first time according to available literature data.

There are controversial data on the NOD2 involvement into innate immunity [16]. NOD2 confirmed to be initiator of NF- κ B-dependent cytokine gene expression and consequently activator of innate immunity [17]. However, the stimulation of NOD2 with MPs can protect macrophages from apoptosis that facilitates the pathogen survival in macrophages [39]. Besides, there was reported the inhibition of glial cell migration due to MP exposure [19]. Given that intercellular adhesion is involved in the regulation of multiple pathways, the present results are evidence that MPs can restore occludin content in the intestinal epithelial cells through the activation of various intracellular pattern recognition receptors.

In spite of limited literature data of MP regulatory effects on the intestinal cells, there is a promising hypothesis on MP application to ameliorate various metabolic abnormalities through its anti-inflammatory effect [15]. The results of our study can be the base for proving or disproving this hypothesis. In a view of MP potential to improve IL-8 upregulation, our results are in line with this hypothesis. Taking into the account that MPs can improve occludin content and consequently TJ structure, inflammatory cytokine production, and cell viability, future study is required to find out cytoprotective effect of this postbiotic on intestinal health.

Conclusions

The present data demonstrate that MP blend inhibit proinflammatory IL-8 production in LPS-treated intestinal cells. MP application improve cell viability and TJ protein content in Caco-2 cells affected by LPS. Observed cytoprotective effect of MPs can be related to differential stimulation of intracellular pattern recognition receptors which recognize the peptidoglycan fragments and mediate the regulation of innate immunity. The potential of MPs to restore intestinal barrier after inflammation-caused injury may be promising manner to protect gut health in respect to other detrimental factors too.

References

- Gieryńska M, Szulc-Dąbrowska L, Struzik J, Mielcarska MB, Gregorczyk-Zboroch KP. Integrity of the Intestinal Barrier: The Involvement of Epithelial Cells and Microbiota — A Mutual Relationship. *Animals (Basel)*. 2022;12(2):145. doi: 10.3390/ani12020145.
- Masiuk DM, Kokariev AV, Buzoianu SG, Firth AM, Nedzvetsky VS. An isotonic protein solution favorably modulated the porcine intestinal immune response and cellular adhesion markers and reduced PEDV shedding in vivo. *Vet Immunol Immunopathol*. 2024;271:110753. doi: 10.1016/j.vetimm.2024.110753.
- Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Anim Sci J*. 2020;91(1):e13357. doi: 10.1111/asj.13357.
- Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(1):3–22. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.038.
- Al-Sadi R, Khatib K, Guo S, Ye D, Youssef M, Ma T. Occludin regulates macromolecule flux across the intestinal epithelial tight junction barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;300(6):G1054–G1064. doi: 10.1152/ajpgi.00055.2011.
- Zhao J, Wan S, Sun N, et al. Damage to intestinal barrier integrity in piglets caused by porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection. *Vet Res*. 2021;52(1):93. doi: 10.1186/s13567-021-00965-3.
- Sun Q, Liu X, Li X. Peptidoglycan-based immunomodulation. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2022;106(3):981–993. doi: 10.1007/s00253-022-11795-4.
- Martínez-Sánchez LDC, Ngo PA, Pradhan R, et al. Epithelial RAC1-dependent cytoskeleton dynamics controls cell mechanics, cell shedding and barrier integrity in intestinal inflammation. *Gut*. 2023;72(2):275–294. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325520.
- Wullaert A, Bonnet MC, Pasparakis M. NF- κ B in the regulation of epithelial homeostasis and inflammation. *Cell Res*. 2011;21(1):146–158. doi: 10.1038/cr.2010.175.
- Stephens M, von der Weid PY. Lipopolysaccharides modulate intestinal epithelial permeability and inflammation in a species-specific manner. *Gut Microbes*. 2020;11(3):421–432. doi: 10.1080/19490976.2019.1629235.
- Han SH, Lee HD, Lee S, Lee AY. Taraxacum coreanum Nakai extract attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses and intestinal barrier dysfunction in Caco-2 cells. *J Ethnopharmacol*. 2024;319 (Pt 1):117105. doi: 10.1016/j.jep.2023.117105.
- Miner-Williams WM, Moughan PJ. Intestinal barrier dysfunction: implications for chronic inflammatory conditions of the bowel. *Nutr Res Rev*. 2016;29(1):40–59. doi: 10.1017/S0954422416000019.
- Nowarski R, Jackson R, Flavell RA. The Stromal Intervention: Regulation of Immunity and Inflammation at the Epithelial-Mesenchymal Barrier. *Cell*. 2017;168(3):362–375. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.040.
- Alzoughaibi MA. Concepts of oxidative stress and antioxidant defense in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(39):6540–6547. doi: 10.3748/wjg.v19.i39.6540.
- You Y, Xiao Y, Lu Y, et al. Postbiotic muramyl dipeptide alleviates colitis via activating autophagy in intestinal epithelial cells. *Front Pharmacol*. 2022;13:1052644. doi: 10.3389/fphar.2022.1052644.
- Irazoki O, Hernandez SB, Cava F. Peptidoglycan Muropeptides: Release, Perception, and Functions as Signaling Molecules. *Front Microbiol*. 2019;10:500. doi: 10.3389/fmicb.2019.00500.
- Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:17023. doi: 10.1038/sigtrans.2017.23.
- Sittipo P, Anggradita LD, Kim H, et al. Cell Surface Modification-Mediated Primary Intestinal Epithelial Cell Culture Platforms for Assessing Host-Microbiota Interactions. *Biomater Res*. 2024;28:0004. doi: 10.34133/bmr.0004.
- Nedzvetsky VS, Agca CA, Baydas G. The peptidoglycan fraction enriched with muramyl pentapeptide from *Lactobacillus bulgaricus* inhibits glioblastoma U373MG cell migration capability and upregulates parg1 and NF- κ B levels. *Biotechnol Acta*. 2020; 13(2):65–79. doi: 10.15407/biotech13.02.065.
- Váradi J, Harazin A, Fenyvesi F, et al. Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone Protects against Cytokine-Induced Barrier Damage in Caco-2 Intestinal Epithelial Monolayers. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170537. doi: 10.1371/journal.pone.0170537.
- Yefimov V, Kostushkevych, K, Rakytianskiy V. Effect of feeding treated peat as a supplement on the parameters of cellular immunity, antioxidant status and performance of piglets in early post-weaning period. *Hum Vet Med*. 2016;8(3):133–136.
- Mukhopadhyaya A, Noronha N, Bahar B, et al. Anti-inflammatory effects of a casein hydrolysate and its peptide-enriched fractions on TNF α -challenged Caco-2 cells and LPS-challenged porcine colonic explants. *Food Sci Nutr*. 2014;2(6):712–723. doi: 10.1002/fsn3.153.
- Wu XX, Huang XL, Chen RR, et al. Paeoniflorin Prevents Intestinal Barrier Disruption and Inhibits Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Inflammation in Caco-2 Cell Monolayers. *Inflammation*. 2019;42(6):2215–2225. doi: 10.1007/s10753-019-01085-z.
- Wang JW, Pan YB, Cao YQ, et al. Loganin alleviates LPS-activated intestinal epithelial inflammation by regulating TLR4/NF- κ B and JAK/STAT3 signaling pathways. *Kaohsiung J Med Sci*. 2020;36(4):257–264. doi: 10.1002/kjm2.12160.
- Rathinam VAK, Zhao Y, Shao F. Innate immunity to intracellular LPS. *Nat Immunol*. 2019;20(5):527–533. doi: 10.1038/s41590-019-0368-3.
- Zhang YJ, Wu Q. Sulforaphane protects intestinal epithelial cells against lipopolysaccharide-induced injury by activating the AMPK/SIRT1/PGC-1 α pathway. *Bioengineered*. 2021;12(1):4349–4360. doi: 10.1080/21655979.2021.1952368.
- Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Peitto V, Lopetuso LR, Scaldaferrri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2024;19(2):275–293. doi: 10.1007/s11739-023-03374-w.
- Zhang LM, Xin Y, Song RX, et al. CORM-3 alleviates the intestinal injury in a rodent model of hemorrhage shock and resuscitation: roles of GFAP-positive glia. *J Mol Histol*. 2023;54(4):271–282. doi: 10.1007/s10735-023-10133-w.
- Melo HM, Santos LE, Ferreira ST. Diet-Derived Fatty Acids, Brain Inflammation, and Mental Health. *Front Neurosci*. 2019;13:265. doi: 10.3389/fnins.2019.00265.
- Li X, Mao M, Zhang Y, Yu K, Zhu W. Succinate Modulates Intestinal Barrier Function and Inflammation Response in Pigs. *Biomolecules*. 2019;9(9):486. doi: 10.3390/biom9090486.
- Mayorgas A, Dotti I, Salas A. Microbial Metabolites, Postbiotics, and Intestinal Epithelial Function. *Mol Nutr Food Res*. 2021;65(5):e2000188. doi: 10.1002/mnfr.202000188.
- Merchand-Reyes G, Bull MF, Santhanam R, et al. NOD2 activation enhances macrophage Fc γ receptor function and may increase the efficacy of antibody therapy. *Front Immunol*. 2024;15:1409333. doi: 10.3389/fimmu.2024.1409333.
- Reddy PRS, Sambyal S, Mhamane TB, et al. Synthesis and biological evaluation of novel 2-azido muramyl dipeptide as NOD2 agonistic adjuvants. *Bioorg Med Chem*. 2022;66:116781. doi: 10.1016/j.bmc.2022.116781.

34. Chen G, Ran X, Li B, et al. Sodium Butyrate Inhibits Inflammation and Maintains Epithelium Barrier Integrity in a TNBS-induced Inflammatory Bowel Disease Mice Model. *EBioMedicine*. 2018;30:317-325. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.03.030.

35. Di Tommaso N, Gasbarrini A, Ponziani FR. Intestinal Barrier in Human Health and Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):12836. doi: 10.3390/ijerph182312836.

36. Xu J, Liang R, Zhang W, et al. Faecalibacterium prausnitzii-derived microbial anti-inflammatory molecule regulates intestinal integrity in diabetes mellitus mice via modulating tight junction protein expression. *J Diabetes*. 2020;12(3):224-236. doi: 10.1111/1753-0407.12986.

37. Sánchez de Medina F, Romero-Calvo I, Mascaraque C, Martínez-Augustín O. Intestinal inflammation and mucosal barrier

function. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(12):2394-2404. doi: 10.1097/MIB.0000000000000204.

38. Fichera GA, Fichera M, Milone G. Antitumoural activity of a cytotoxic peptide of *Lactobacillus casei* peptidoglycan and its interaction with mitochondrial-bound hexokinase. *Anticancer Drugs*. 2016;27(7):609-619. doi: 10.1097/CAD.0000000000000367.

39. Heim VJ, Stafford CA, Nachbur U. NOD Signaling and Cell Death. *Front Cell Dev Biol*. 2019;7:208. doi: 10.3389/fcell.2019.00208.

Received 02.08.2024

Revised 13.08.2024

Accepted 22.08.2024 ■

Information about authors

Dmytro Masiuk, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Head of the Department of Physiology, Biochemistry of Animals and Lab Diagnostics, Dnipro State Agrarian and Economic University, Dnipro, Ukraine; e-mail: dimasiuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2800-2580>

Victor Nedzvetsky, Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Physiology, Biochemistry of Animals and Lab Diagnostics, Dnipro State Agrarian and Economic University, Dnipro, Ukraine; e-mail: nedzvetskyvictor@ukr.net; phone: +380 (99) 783-33-25; <https://orcid.org/0000-0001-7352-441X>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. Masiuk D.M. — conceptualization, design of the study, data interpretation, review and editing, project administration; Nedzvetsky V.S. — conceptualization, design of the study, formal analysis, investigation, original draft preparation, review and editing.

Approval for publication. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Information about funding. The work was supported by the Ministry of Education and Science of Ukraine (Grant No. 0122U001318, ID 188187, November 5, 2021).

Acknowledgments. The authors would like to thank the personnel of the Biosafety Center for their involvement in the laboratory studies.

Масюк Д.М., Недзвєцький В.С.

Дніпровський державний аграрно-економічний університет, м. Дніпро, Україна

Суміш мурамілпептидів пригнічує запалення та покращує структуру кишкового бар'єра в моделі культури клітин

Резюме. Актуальність. Кишковий бар'єр є вирішальною структурою в підтримці балансу між проникністю перетравленої їжі та обмеженням мікробної інвазії з внутрішнього середовища. Порушення цих функцій тісно пов'язане з виникненням реактивності кишкового епітелію та запалення. Запалення є найчастішою причиною порушень функції кишечника. Мурамілпептиди (МП) — це невеликі сигнальні молекули, які стимулюють внутрішньоклітинні рецептори патогенів і є потужними регуляторами відповіді клітин. Проте молекулярні механізми впливу МП на клітини залишаються невідомими. **Мета:** дослідження застосування МП для підтримки життєздатності клітин Сасо-2 було спрямоване на вивчення цитопротекторного впливу пробіотиків на основі мурамілпептиду на запалення кишечника та цілісність кишкового бар'єра. **Матеріали та методи.** Клітини Сасо-2 обробляли 10–100 мкг/мл ліпополісахариду (ЛПС), 5–50 мкг/мл МП і комбінацією ЛПС і МП. Життєздатність клітин оцінювали за допомогою МТТ-тесту. Вміст оклюдину вивчали за допомогою вестерн-блотингу. Для оцінки продукції інтерлейкіну-8 (ІЛ-8)

застосовували імуноферментний аналіз. **Результати.** Отримані результати показали, що ЛПС у дозі 10–100 мкг/мл викликає зниження життєздатності клітин і вмісту оклюдину. Навпаки, вміст ІЛ-8 був підвищений при обробці ЛПС, що свідчить про дозозалежні прозапальні зміни в клітинах Сасо-2. Жодних істотних змін не виявлено в клітинах, які обробляли МП в дозах 5–50 мкг/мл. Однак застосування дози МП 50 мкг/мл зменшувало збільшення продукції ІЛ-8 у клітинах, оброблених ЛПС. Крім того, МП показали дозозалежний цитопротекторний ефект щодо життєздатності клітин у дозах 20 і 50 мкг/мл. Також доза МП 50 мкг/мл сприяла відновленню рівня оклюдину в клітинах, які були оброблені ЛПС. **Висновки.** Зважаючи, що оклюдин є одним із основних компонентів щільних контактів, МП можуть відновити цілісність епітеліального бар'єра в ураженому кишечнику. Отримані результати показали, що МП є перспективним засобом при спричинених запаленням ушкодженням кишечника, а також для підтримки бар'єрної функції. **Ключові слова:** щільні контакти; оклюдин; інтерлейкін-8; запалення кишечника

УДК 616.345-007.64-36.11-092.18-078

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.3.2024.622>

Дорогавцева Г.А.¹, Дорофєєв А.Е.², Дядик О.О.², Мирошниченко М.С.³, Бібіченко В.О.³

¹ Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ, Україна

² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

³ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Особливості експресії клаудинів 1 і 7 у слизовій оболонці товстої кишки при симптоматичній неускладненій дивертикулярній хворобі та гострому неускладненому дивертикуліті

Резюме. Актуальність. Дивертикулярна хвороба є однією з найпоширеніших патологій шлунково-кишкового тракту, яка переважно ушкоджує товсту кишку і морфологічно маніфестує формуванням кістоподібних випинань (дивертикулів) кишкової стінки. Етіопатогенез дивертикулярної хвороби на сьогодні залишається дискусійним і не повністю вивченим питанням. Зміни експресії клаудинів у слизовій оболонці товстої кишки та, відповідно, їх структурна нестабільність можуть відігравати певну роль у розвитку як самої дивертикулярної хвороби, так і її ускладнень. **Мета:** визначити особливості експресії клаудинів 1 і 7 у слизовій оболонці товстої кишки хворих на симптоматичну неускладнену дивертикулярну хворобу (СНДХ) і гострий неускладнений дивертикуліт (ГНД). **Матеріали та методи.** Матеріалом дослідження були фрагменти слизової оболонки товстої кишки 12 осіб без патології шлунково-кишкового тракту (група 1), біоптати слизової оболонки товстої кишки з зони устя дивертикулу 34 хворих на СНДХ (група 2) і 26 хворих на ГНД (група 3). Проведено імуногістохімічне дослідження з використанням кролячих поліклональних антитіл до клаудинів 1 і 7. Одержані цифрові показники в групах обробляли статистично за допомогою програми PAST. Середні значення показників у групах порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента, U-критерію Манна — Уїтні. **Результати.** Комплексне морфологічне дослідження виявило зниження експресії клаудинів 1 і 7 у слизовій оболонці товстої кишки хворих на СНДХ і ГНД, що було максимально вираженим у випадках ГНД. У хворих на СНДХ і ГНД, як і в осіб без патології шлунково-кишкового тракту, у слизовій оболонці товстої кишки, по-перше, вміст клаудинів 1 і 7 був більшим у поверхневому епітелії порівняно з епітелієм кишкових залоз, по-друге, вміст клаудину 1 превалював над вмістом клаудину 7. **Висновки.** Виявлені авторами зміни експресії клаудинів 1 і 7 у біоптатах слизової оболонки товстої кишки можуть лежати в основі розвитку як самої дивертикулярної хвороби, так і її ускладнень. **Ключові слова:** клаудини 1 і 7; слизова оболонка товстої кишки; особливості експресії клаудинів 1 і 7; симптоматична неускладнена дивертикулярна хвороба; гострий неускладнений дивертикуліт

Вступ

Слизова оболонка товстої кишки є вкрай важливим бар'єром для нормальної життєдіяльності організму людини, який, з одного боку, забезпечує транспорт необхідних поживних речовин, а з іншого — унеможлиблює проникнення до організму шкідливих факторів різного генезу, тим самим виконуючи захисну функцію [1, 2]. В організмі людини, як відомо, є три основні епіте-

ліальні бар'єри, серед яких площа кишкового бар'єра (250–300 м²) є найбільшою порівняно з площею легеневого (50–75 м²) і шкірного (1,5–2 м²) бар'єрів [3].

Бар'єрна функція слизової товстої кишки, як відомо, реалізується за рахунок наявності двох компартментів — преепітеліального та епітеліального. Преепітеліальний компартмент (перша лінія захисту) являє собою шар слизу, основними елементами якого є муцини [4, 5].

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Дорогавцева Ганна Анатоліївна, кандидат медичних наук, керівник Центру гастроентерології та ендокринології, Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, вул. Академіка Заболотного, 21, м. Київ, 03143, Україна; e-mail: andorogavtseva@feofaniya.org; тел.: +380 (50) 418-00-75

For correspondence: Hanna Dorogavtseva, PhD in Medicine, Head of the Center of Gastroenterology and Endocrinology, Feofaniya Clinical Hospital of the State Management of Affairs, Akademika Zabolotnoho st., 21, Kyiv, 03143, Ukraine; e-mail: andorogavtseva@feofaniya.org; phone: +380 (50) 418-00-75

Full list of authors information is available at the end of the article.

Другим компартментом є шар епітеліальних клітин (друга лінія захисту), якість з'єднання яких залежить у першу чергу від щільних контактів. Останні забезпечують не тільки цілісність епітеліального бар'єра, але й регулюють проникність іонів, нутрієнтів і води [3].

Білком сімейства клаудинів надають особливого значення у формуванні міжклітинних щільних замикальних контактів [6]. Клаудини відносять до суперродини протейнів, яка в людини налічує 27 невеликих трансмембранних білків з молекулярною масою від 20 до 27 кДа. На сьогодні доведено, що клаудини складаються з чотирьох трансмембранних α -спіралей, двох позаклітинних петель і коротких цитоплазматичних N- і C-кінців [7]. Клаудини з огляду на їх властивості поділяють на замикаючі, які зменшують проникність щільних контактів для різних розчинених речовин і сполук (клаудини 1, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 18 і 19), і пороутворюючі, що збільшують проникність каналів для різних речовин (клаудини 2, 7, 15, 16) [8]. Топографічний розподіл клаудинів у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту досить різноманітний та узагальнений в [9, 10].

Дивертикулярна хвороба є поширеною патологією шлунково-кишкового тракту, яка переважно ушкоджує товсту кишку і морфологічно маніфестує формуванням одиничних або множинних кістоподібних випинань (дивертикулів) кишкової стінки. Поширеність дивертикулярної хвороби становить близько 5 % у пацієнтів віком до 40 років, зростає до 50 % у хворих віком 60 років, перевищує 71 % у хворих після 80 років [11]. За ступенем тяжкості дивертикулярну хворобу класифікують на СНДХ і симптоматичне ускладнене захворювання, таке як гострий дивертикуліт (з ускладненням або без нього) або дивертикулярний крововилив [12]. Етіопатогенез дивертикулярної хвороби на сьогодні залишається дискусійним і не повністю вивченим питанням [11]. Зміни експресії клаудинів у слизовій оболонці товстої кишки і, відповідно, їх структурна нестабільність можуть відігравати певну роль у розвитку як самої дивертикулярної хвороби, так і її ускладнень, проте в літературі зазначена інформація відсутня, що актуалізує проведене нами дослідження.

Мета дослідження — визначити особливості експресії клаудинів 1 і 7 у слизовій оболонці товстої кишки хворих на СНДХ і ГНД.

Матеріали та методи

Матеріалом комплексного морфологічного дослідження були фрагменти слизової оболонки товстої кишки 12 осіб, у яких під час проведення розтину і гістологічного дослідження автопсійного матеріалу не було виявлено будь-якої патології шлунково-кишкового тракту (група 1); біоптати слизової оболонки товстої кишки із зони устя дивертикулу 34 хворих на СНДХ (група 2) і 26 хворих на ГНД (група 3). Хворі на СНДХ і ГНД перебували на лікуванні в гастроентерологічному відділенні Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами за період з 2019 по 2022 р. Набір матеріалу для групи 1 було проведено під час розтинів на базі патологоанатомічного відділення Комунального неприбуткового підприємства Київської обласної ради «Київська обласна клінічна лікарня».

Біоптати слизової оболонки товстої кишки фіксували в 10% розчині формаліну. Ущільнення тканин, фіксованих у формаліні, досягалося проведенням через спирти зростаючої концентрації, розчин Нікіфорова (96% спирт і діетиловий ефір у співвідношенні 1 : 1), хлороформ із заливанням у парафін. З виготовлених блоків були зроблені серійні зрізи товщиною $4\text{--}5 \times 10^{-6}$ м для наступного забарвлення гематоксиліном та еозином.

Імуногістохімічне дослідження було проведено на адгезивних скельцях Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Використовували систему детекції Master Polymer Plus Detection (Peroxidase, хромоген ДАБ) (Master Diagnostica, Іспанія), для високотемпературної обробки епітопів антигенів — цитратний буфер (pH 6,0), EDTA буфер (pH 8,0). Імуногістохімічне дослідження проводили з використанням кролячих поліклональних антитіл до клаудинів 1 і 7 (Master Diagnostica, Іспанія). Мікропрепарати, дозбарвлені гематоксиліном та еозином, досліджували на кафедрі загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету за допомогою мікроскопів ZEISS Primo-star 3 (Carl Zeiss, Німеччина) з вбудованою кольоровою камерою BRESSER Full HD (Bresser GmbH, Німеччина).

Експресію клаудинів 1 і 7 в епітеліальному шарі слизової оболонки товстої кишки оцінювали шляхом визначення коефіцієнта яскравості (КЯ) у кольоровій моделі Lab за допомогою комп'ютерної програми «Аналіз кольорових властивостей растрових зображень» [13].

Показники в групах 1–3 обробляли статистично за допомогою програми PAST (version 4.15, Natural History Museum, University of Oslo, Норвегія). Середні значення показників у групах порівнювали за допомогою t-критерію Стюдента та U-критерію Манна — Уїтні. Відмінності показників вважалися значимими при $p < 0,05$.

Результати

У групі 1 при імуногістохімічній реакції з поліклональними антитілами до клаудинів 1 і 7 (рис. 1) була виявлена їх позитивна мембранна експресія епітеліоцитами, що розташовувалися на поверхні слизової оболонки товстої кишки і вистилали зсередини кишкові залози (крипти). Мембрани зазначених епітеліоцитів рівномірно забарвлювалися в коричневий колір. Подальша оцінка імуногістохімічних реакцій в групі 1 виявила, що КЯ в поверхневому епітелії був меншим ($p < 0,05$) порівняно з відповідним показником в епітелії кишкових залоз (табл. 1, 2). Останній факт свідчив про більший вміст досліджуваних клаудинів 1 і 7 у поверхневому епітелії слизової оболонки товстої кишки порівняно з епітелієм, що вистилав кишкові залози.

При оглядовій мікроскопії у групі 2 та особливо в групі 3 в епітеліальному пласті товстої кишки, де були виявлені дегенеративно-десквамативні, атрофічні та проліферативні зміни, відмічалось зниження експресії клаудинів 1 і 7 (рис. 2, 3). У групі 3 зазначене зниження також реєструвалося в полях зору, де були виявлені ерозивно-виразкові зміни або до епітеліального шару прилягала власна пластинка слизової оболонки із запальною клітинною інфільтрацією.

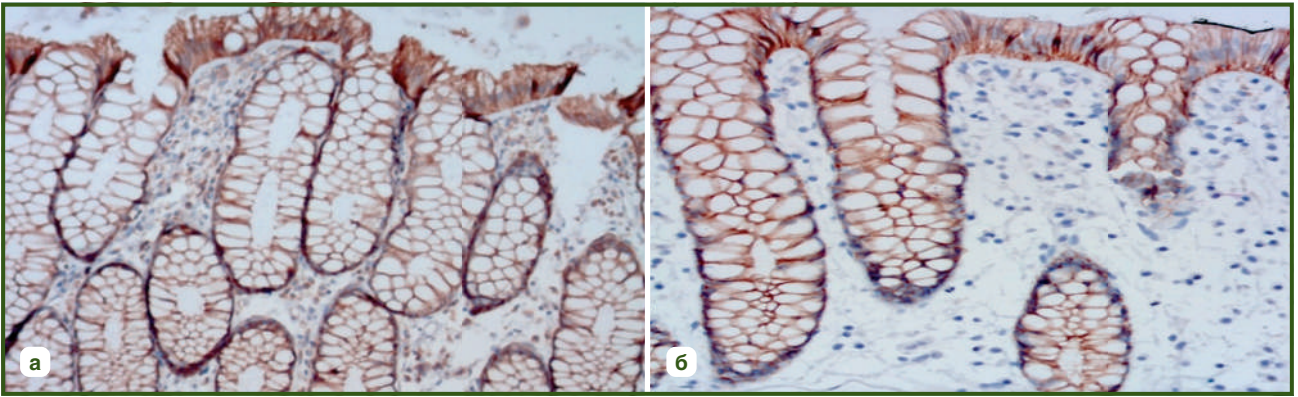


Рисунок 1 — Група 1: експресія клаудинів 1 (а) і 7 (б) в епітелії слизової оболонки товстої кишки. Імуногістохімічне дослідження з поліклональними антитілами до клаудинів 1 і 7. Збільшення: а) × 100; б) × 200

Таблиця 1 — Середнє значення КЯ експресії клаудину 1 у слизовій оболонці товстої кишки в групах 1–3

Групи	КЯ по групі	КЯ у поверхневому епітелії	КЯ в епітелії кишкових крипт
Група 1 (група порівняння), n = 12	0,460 ± 0,075	0,400 ± 0,049	0,510 ± 0,054 [#]
Група 2 (хворі на СНДХ), n = 34	0,540 ± 0,009*	0,500 ± 0,009*	0,570 ± 0,012*. [#]
Група 3 (хворі на ГНД), n = 26	0,630 ± 0,008*. [#]	0,620 ± 0,059*. ^{**}	0,650 ± 0,052*. ^{**.[#]}

Примітки: * — значима відмінність порівняно з показником групи 1; ** — значима відмінність порівняно з показником групи 2; [#] — значима відмінність порівняно з показником у поверхневому епітелії.

Таблиця 2 — Середнє значення КЯ експресії клаудину 7 у слизовій оболонці товстої кишки в групах 1–3

Групи	КЯ по групі	КЯ у поверхневому епітелії	КЯ в епітелії кишкових крипт
Група 1 (група порівняння), n = 12	0,510 ± 0,081	0,4500 ± 0,0048	0,570 ± 0,053 [#]
Група 2 (хворі на СНДХ), n = 34	0,650 ± 0,008*	0,620 ± 0,047*	0,680 ± 0,065*. [#]
Група 3 (хворі на ГНД), n = 26	0,690 ± 0,007*. ^{**}	0,660 ± 0,047*. ^{**}	0,710 ± 0,039*. ^{**.[#]}

Примітки: * — значима відмінність порівняно з показником групи 1; ** — значима відмінність порівняно з показником групи 2; [#] — значима відмінність порівняно з показником у поверхневому епітелії.

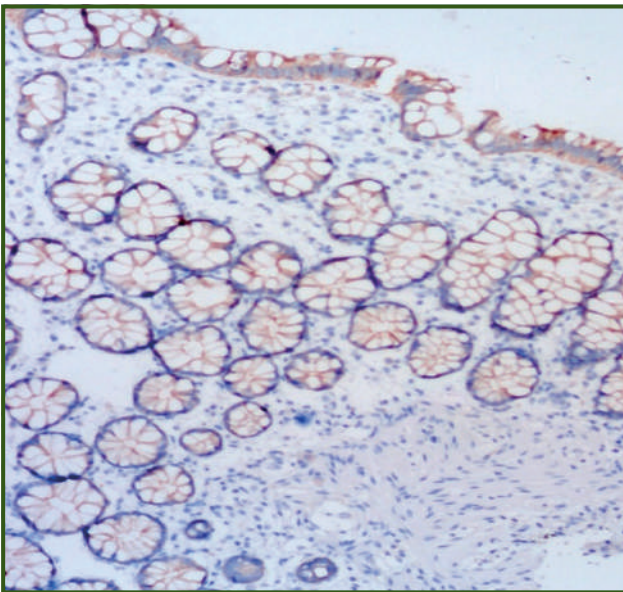


Рисунок 2 — Знижена експресія клаудину 1 у поверхневому епітелії та епітелії кишкових крипт слизової оболонки товстої кишки пацієнта групи 2. Імуногістохімічне дослідження з поліклональним антитілом до клаудину 1; збільшення × 100

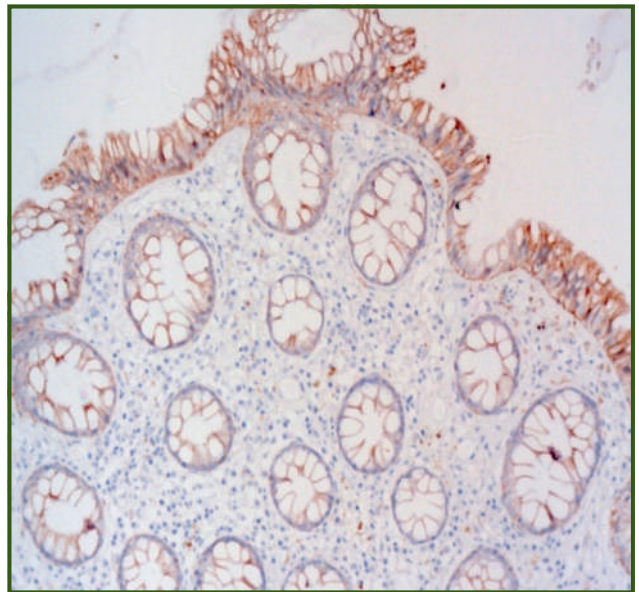


Рисунок 3 — Знижена експресія клаудину 7 в епітелії слизової оболонки товстої кишки пацієнта групи 3. Імуногістохімічне дослідження з поліклональним антитілом до клаудину 7; збільшення × 100

Деякі вчені в генезі ерозивно-виразкових змін у слизовій оболонці товстої кишки особливого значення надають порушеній експресії клаудинів 1, 2, 3, 4 і 7 [6].

КЯ у групі 2 та особливо в групі 3 мав більше ($p < 0,05$) значення порівняно з контрольним показником, що свідчило про зниження експресії досліджуваних клаудинів (табл. 1, 2). У групах 2 і 3, як і в групі 1, вміст клаудинів був більшим ($p < 0,05$) у поверхневому епітелії слизової оболонки порівняно з епітелієм кишкових залоз, про що свідчило менше ($p < 0,05$) значення КЯ у поверхневому епітелії.

Обговорення

Клаудини є основними компонентами щільних контактів [14]. Останні, як відомо, беруть активну участь у регуляції потоку іонів води, малих молекул і є складовими динамічного кишкового бар'єра [15]. Особливості експресії та топографії клаудинів є одним з індикаторів морфофункціонального стану слизової оболонки товстої кишки [16]. Зміни експресії та топографії клаудинів у товстій кишці можуть бути спричинені ендогенними (прозапальні цитокіни, серинові протеази тучних клітин) та екзогенними (стрес, серинові протеази і хемотактичні пептиди бактерій, алкоголь, їжа з високим вмістом жирів) факторами [17]. Зміни експресії клаудинів можуть призвести до зниження клітинної адгезії, структурних змін, порушення функції епітеліальних клітин, а також діяти як сигнальні білки, що беруть участь у запаленні, клітинній проліферації та диференціації [14].

Дані літератури щодо особливостей експресії клаудинів 1 і 7 у слизовій оболонці товстої кишки в фізіологічних умовах є дискусійними [9]. У слизовій оболонці товстої кишки осіб без патології шлунково-кишкового тракту авторами вперше було виявлено, по-перше, більший вміст клаудинів 1 і 7 у поверхневому епітелії порівняно з епітелієм кишкових залоз; по-друге, більший вміст клаудину 1 порівняно з клаудином 7.

У слизовій оболонці товстої кишки хворих на СНДХ і ГНД авторами вперше було виявлено зниження експресії замикаючого клаудину 1 і пороутворюючого клаудину 7, причому, як і у фізіологічних умовах, вміст клаудину 1 превалював над вмістом клаудину 7. Виявлене авторами зниження експресії клаудинів 1 і 7 було максимально вираженим у хворих на ГНД. Зниження експресії досліджуваних клаудинів, на нашу думку, свідчить про ушкодження щільних контактів, що призведе до порушень з'єднання епітеліоцитів і змін бар'єрної функції слизової оболонки товстої кишки. Наслідком останньої є проникнення різних ушкоджуючих і токсичних агентів з порожнини товстої кишки до її шарів з наступним розвитком у них запальних, а в подальшому — склеротичних змін.

Багато вчених у розвитку дивертикулярної хвороби особливого значення надають такому типовому патологічному процесу, як запалення в шарах товстої кишки [12, 18].

Деякі вчені у хворих на СНДХ також виявили знижену експресію клаудинів у слизовій оболонці товстої кишки, що призводило до підвищення проникності слизової оболонки й аномальної перистальтики товстої кишки. Зазначені зміни, на думку вчених, обумовлювали характерну для СНДХ клінічну симптоматику [19]. На тлі порушень проникності слизової оболонки товстої кишки вчені відзначають запальні зміни в її товщі, дисбаланс у профілі фекальної мікробіоти, ішемію слизової оболонки товстої кишки, що ідентифіковані як потенційні фактори, які призводять до розвитку характерних для дивертикулярної хвороби симптомів [20, 21].

Порушена експресія клаудинів також може відігравати роль не тільки в розвитку дивертикулярної хвороби. Згідно з даними літератури, зміни експресії та топографії клаудинів мають значення в розвитку неопластичних процесів товстої кишки з огляду на те, що клаудини беруть участь у формуванні сигнального шляху між позаклітинним матриксом і внутрішньоклітинним цитоскелетом; запальних захворювань кишечника; інфекційної патології; синдрому подразненого кишечника тощо [10].

Висновки

Проведене авторами комплексне морфологічне дослідження виявило зниження експресії клаудинів 1 і 7 у слизовій оболонці товстої кишки хворих на симптоматичну неускладнену дивертикулярну хворобу і гострий неускладнений дивертикуліт, що було максимально вираженим у випадках гострого неускладненого дивертикуліту.

У хворих на симптоматичну неускладнену дивертикулярну хворобу і гострий неускладнений дивертикуліт, як і в здорових осіб, у слизовій оболонці товстої кишки, по-перше, вміст клаудинів 1 і 7 був більшим у поверхневому епітелії порівняно з епітелієм кишкових залоз, по-друге, вміст клаудину 1 превалював над вмістом клаудину 7.

Виявлені авторами зміни експресії клаудинів 1 і 7 у слизовій оболонці товстої кишки призведуть до порушень з'єднання епітеліоцитів, змін бар'єрної функції кишки з подальшим розвитком запальних і склеротичних змін в її шарах, що може лежати в основі розвитку як самої дивертикулярної хвороби, так і її ускладнень.

Перспективою подальших досліджень є вивчення гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних і морфометричних особливостей слизової оболонки товстої кишки хворих на симптоматичну неускладнену дивертикулярну хворобу і гострий неускладнений дивертикуліт.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Це дослідження не має окремого додаткового фінансування.

Внесок авторів. Дорогавцева Г.А. — клінічний набір пацієнтів, огляд літератури; Дорофеев А.Е. — концепція і дизайн дослідження; Дядик О.О., Мирошніченко М.С. — оцінка морфологічного матеріалу; Бібіченко В.О. — статистична обробка, написання статті.

Список літератури

1. Song C, Chai Z, Chen S, Zhang H, Zhang X, Zhou Y. Intestinal mucus components and secretion mechanisms: what we do and do not know. *Exp Mol Med*. 2023 Apr;55(4):681-691. doi: 10.1038/s12276-023-00960-y. Epub 2023 Apr 3. PMID: 37009791; PMCID: PMC10167328.
2. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Sep;11(9):821-834. doi: 10.1080/17474124.2017.1343143. Epub 2017 Jun 26. PMID: 28650209; PMCID: PMC6104804.
3. Hladky O. Epithelial barrier and probiotics: how to build a wall at the border with diseases. *Health of Ukraine*. 2023;18(554):40-41. Ukrainian.
4. Denisova MF, Zadorojna TD, Bukulova NY, Archakova TM. Colon epithelial barrier state in children with various types of ulcerative colitis clinical forms. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2021;1(85):53-61. doi: 10.15574/PP.2021.85.53. Ukrainian.
5. Myroshnychenko MS, Toriany II, Arseniev OV, Franchuk VV, Zaytseva OV, Moiseienko TM et al. Morphological and functional features of the mucous membrane of small and large intestine in patients with COVID-19 and in post-COVID-19 period. *Wiad Lek*. 2022;75(9 pt 2):2198-2203. doi: 10.36740/WLek202209203. PMID: 36378694.
6. Griffiths V, Al Assaf N, Khan R. Review of claudin proteins as potential biomarkers for necrotizing enterocolitis. *Ir J Med Sci*. 2021 Nov;190(4):1465-1472. doi: 10.1007/s11845-020-02490-2. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33492576; PMCID: PMC8521514.
7. Abaturov OE, Lykova AE. Chronic *Helicobacter pylori*-associated infection in children, paracellular permeability of the gastric mucosa and food allergy. *Child's Health*. 2019;14(1):44-49. doi: 10.22141/2224-0551.14.1.2019.157879. Ukrainian.
8. Koziel MJ, Ziaja M, Piastowska-Ciesielska AW. Intestinal Barrier, Claudins and Mycotoxins. *Toxins (Basel)*. 2021 Oct 26;13(11):758. doi: 10.3390/toxins13110758. PMID: 34822542; PMCID: PMC8622050.
9. Garcia-Hernandez V, Quiros M, Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 2017 Jun;1397(1):66-79. doi: 10.1111/nyas.13360. Epub 2017 May 10. PMID: 28493289; PMCID: PMC5545801.
10. Kim DY, Furuta GT, Nguyen N, Inage E, Masterson JC. Epithelial Claudin Proteins and Their Role in Gastrointestinal Diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 May;68(5):611-614. doi: 10.1097/MPG.0000000000002301. PMID: 30724794; PMCID: PMC6483856.
11. Piscopo N, Ellul P. Diverticular Disease: A Review on Pathophysiology and Recent Evidence. *Ulster Med J*. 2020 Sep;89(2):83-88. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33093692; PMCID: PMC7576390.
12. Barbaro MR, Cremon C, Fuschi D, Marasco G, Palombo M, Stanghellini V, Barbara G. Pathophysiology of Diverticular Disease: From Diverticula Formation to Symptom Generation. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 15;23(12):6698. doi: 10.3390/ijms23126698. PMID: 35743141; PMCID: PMC9223421.
13. Ivanova M, Myroshnychenko M, Khara G, Arseniev O, Olkhovskiy V, Grygorian E, Fedulenkova Y, Kozlov S. Analysis of color properties of raster images of histological microspecimens: own research experience. *Med. perspekt. [Internet]*. 2022 Mar 30;27(1):9-15. https://journals.urau.ua/index.php/2307-0404/article/view/254314.
14. Ding Y, Wang K, Xu C, Hao M, Li H, Ding L. Intestinal Claudin-7 deficiency impacts the intestinal microbiota in mice with colitis. *BMC Gastroenterol*. 2022 Jan 17;22(1):24. doi: 10.1186/s12876-022-02100-8. PMID: 35039003; PMCID: PMC8762895.
15. Paradis T, Bègue H, Basmaciyan L, Dalle F, Bon F. Tight Junctions as a Key for Pathogens Invasion in Intestinal Epithelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 2;22(5):2506. doi: 10.3390/ijms22052506. PMID: 33801524; PMCID: PMC7958858.
16. Zhu L, Han J, Li L, Wang Y, Li Y, Zhang S. Claudin Family Participates in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 2019 Jun 27;10:1441. doi: 10.3389/fimmu.2019.01441. PMID: 31316506; PMCID: PMC6610251.
17. Dorofeyev AE, Tkach SM, Dyadyk OO, Prikhodko VM. Features of the mucous barrier in functional bowel diseases and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2022. 2022;56(2):32-37. Ukrainian.
18. Tursi A, Elisei W. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Diverticular Disease. *Mediators Inflamm*. 2019 Mar 14;2019:8328490. doi: 10.1155/2019/8328490. PMID: 31001067; PMCID: PMC6437747.
19. Altomare A, Gori M, Cocca S, Carotti S, Francesconi M, Ribolsi M et al. Impaired Colonic Contractility and Intestinal Permeability in Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021 Apr 30;27(2):292-301. doi: 10.5056/jnm20110. PMID: 33594008; PMCID: PMC8026365.
20. Scaiola E, Colecchia A, Marasco G, Schiumerini R, Festi D. Pathophysiology and Therapeutic Strategies for Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon. *Dig Dis Sci*. 2016 Mar;61(3):673-83. doi: 10.1007/s10620-015-3925-0. Epub 2015 Oct 12. PMID: 26458921.
21. Calini G, Abd El Aziz MA, Paolini L, Abdalla S, Rottoli M, Mari G, Larson DW. Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease (SUDD): Practical Guidance and Challenges for Clinical Management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2023 Mar 28;16:29-43. doi: 10.2147/CEG.S340929. PMID: 37013200; PMCID: PMC10066719.

Отримано/Received 06.08.2024

Рецензовано/Revised 17.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.08.2024

Information about authors

Hanna Dorohavtseva, PhD in Medicine, Head of the Center of Gastroenterology and Endocrinology, Feofaniya Clinical Hospital of the State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine; e-mail: andorogavtseva@feofaniya.org; phone: +380 (50) 418-00-75; https://orcid.org/0000-0002-4080-5992

Andrii E. Dorofeyev, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy and Geriatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dorofeyevand@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2631-8733

Olena Dyadyk, MD, DSc, PhD, Professor, Pathologist, Head of the Department of Morphology, Clinical Pathology and Forensic Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: alena0566@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9912-4286

Mykhailo S. Myroshnychenko, MD, DSc, PhD, Professor, Pathologist, Head of the Department of General and Clinical Pathological Physiology named after D.O. Alpern, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; mmyroshnychenko@ukr.net, e-mail: ms.myroshnychenko@knu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0002-6920-8374

Viktoria O. Bibichenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of General and Clinical Pathological Physiology named after D.O. Alpern, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vo.bibichenko@knu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0002-9141-0579

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. This study has no separate additional funding.

Authors' contribution. H.A. Dorohavtseva — clinical recruitment of patients, literature review; A.E. Dorofeyev — study concept and design; O.O. Dyadyk, M.S. Myroshnychenko — assessment of morphological material; V.O. Bibichenko — statistical processing, article writing.

H.A. Dorohavtseva¹, A.E. Dorofiev², O.O. Dyadyk², M.S. Myroshnychenko³, V.O. Bibichenko³

¹ Feofaniya Clinical Hospital of the State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Features of the claudin 1 and 7 expression in the mucous membrane of the large intestine in symptomatic uncomplicated diverticular disease and acute uncomplicated diverticulitis

Abstract. Background. Diverticular disease is one of the most common gastrointestinal pathologies, which mainly damages the large intestine and is manifested morphologically by the formation of sac-like protrusions (diverticula) of the intestinal wall. Today, the etiopathogenesis of diverticular disease remains debatable and needs to be fully understood. Changes in the claudin expression in the colonic mucosa and, accordingly, their structural instability may play a certain role in the development of both diverticular disease and its complications. The study aimed to determine the features of claudin 1 and 7 expression in the colonic mucosa of patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease (SUDD) and acute uncomplicated diverticulitis (AUD). **Materials and methods.** Fragments of the colonic mucosa of 12 individuals without gastrointestinal pathology (group 1), biopsies of the colonic mucosa from the diverticular orifice of 34 patients with SUDD (group 2) and 26 patients with AUD (group 3) were analyzed. An immunohistochemical study used rabbit polyclonal antibodies to

claudins 1 and 7. The PAST program was applied to process digital indicators. The average indicators in groups were compared using the Student's t-test and Mann-Whitney U-test. **Results.** A comprehensive morphological study revealed a decrease in the expression of claudins 1 and 7 in the colonic mucosa of patients with SUDD and AUD, more pronounced in those with AUD. In the large intestine mucosa of people without gastrointestinal pathology and patients with SUDD and AUD, firstly, the content of claudins 1 and 7 was higher in the surface epithelium compared to the epithelium of the intestinal glands, secondly, the content of claudin 1 predominated over claudin 7 content. **Conclusions.** The detected changes in claudin 1 and 7 expression in the colonic mucosa biopsies may underlie the development of diverticular disease and its complications.

Keywords: claudins 1 and 7; mucous membrane of the large intestine; features of claudin 1 and 7 expression; symptomatic uncomplicated diverticular disease; acute uncomplicated diverticulitis

УДК 616.34-008

Дорофеев А.Е.¹, Приходько В.М.¹, Ткач С.М.², Дядик О.О.¹, Криворук О.М.³, Гуркало Ю.З.⁴

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

³ Клінічна лікарня «Феофанія», м. Київ, Україна

⁴ Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Патогенетичне значення порушень слизового бар'єра у хворих із синдромом подразненого кишечника та можливості корекції

Резюме. Актуальність. Метою дослідження є оцінка ролі порушень слизового бар'єра кишечника із вивченням кишкового мікробіому та морфологічних змін слизової оболонки кишечника у хворих з СПК та аналіз ефективності пробіотику Ремедіум у комплексному лікуванні цих пацієнтів. **Матеріали та методи.** Дослідження було рандомізованим відкритим контрольованим порівняльним з паралельними групами. Був обстежений 61 пацієнт з синдромом подразненого кишечника, віком від 21 до 54 років (середній вік $(36,0 \pm 5,5)$ року), з них 36 жінок та 25 чоловіків. З огляду на єдині патогенетичні механізми у пацієнтів з СПК, незалежно від характеру порушень випорожнення, у дослідження були включені лише хворі зі змішаним підтипом СПК, які мали і діарею, і запори (СПК-Зм — діарея у $\geq 25\%$ і запор у $\geq 25\%$). Усім пацієнтам у динаміці проводилось дослідження якісного та кількісного складу мікробіому у випорожненнях методом полімеразної ланцюгової реакції з кількісним визначенням *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* group, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* enteropathogenic, *Enterococcus* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Candida* spp., колоноскопія із сегментною біопсією для подальшого патоморфологічного та імунгістохімічного дослідження. **Результати.** У пацієнтів зі змішаним підтипом СПК на тлі розвитку клінічної симптоматики відбувається порушення кишкового мікробіому зі зниженням облігатної флори: *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides thetaiotaomicron* та *Faecalibacterium prausnitzii* та зростанням кількості умовно-патогенних бактерій: *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* enteropathogenic, *Citrobacter* spp. Ці зміни індукують мікрозапалення в слизовій оболонці товстого кишечника із десквамацією епітелію, лімфогістіоплазмозитарною клітинною інфільтрацією строми, порушеннями мікроциркуляції та модифікацією проникності епітеліального бар'єра кишечника. **Висновки.** Використання пробіотику Ремедіум показало клінічну ефективність та безпечність при корекції клінічних симптомів синдрому подразненого кишечника. Доведено позитивний вплив на відновлення кишкового мікробіому із збільшенням облігатної флори та пригніченням умовно-патогенної, що сприяло регенерації мікропошкоджень в клітинах слизової оболонки кишечника та мінімізації мікрозапалення з тенденцією до нормалізації мікроциркуляції та епітеліальної проникності.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника; слизовий бар'єр; кишковий мікробіом

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Дорофеев Андрей Едуардович, доктор медичних наук, професор, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: dorofeyevand@gmail.com

For correspondence: Andrii Dorofeev, MD, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: dorofeyevand@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.



МЕТАПРОБІОТИК З СИСТЕМНИМ
ВПЛИВОМ НА ОРГАНІЗМ



Ремедіум

УНІКАЛЬНЕ ПОЄДНАННЯ
РІЗНИХ ЗА ФУНКЦІЯМИ
ШТАМІВ *BACILLUS*
З КОМПЛЕКСНОЮ ДІЄЮ,
ЩО НОРМАЛІЗУЄ МІКРОБІОМ
КИШЕЧНИКА ТА ШКІРИ^{1,2}



B. subtilis

B. megaterium

B. amyloliquefaciens

B. pumilus

B. licheniformis

1. Листок-вкладіш «РЕМЕДІУМ», добавка дієтична, ТУ У 10.8-41827238-001:2020.

2. Сафронова Л.А. Потенціал бактерій роду *Bacillus* як пробіотиків // № 13-14 (506-507) - 07.2022- Гастроентерологія. Наука – практиці.

Інформація для професійної діяльності професіоналів фармацевтичної та лікарняної справи. Для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Дієтична добавка до раціону харчування. Не є лікарським засобом. На правах реклами. Інформація подана в скороченому вигляді.

Повна інформація міститься в листі-вкладці. ТОВ «БІОТЕХНОС», 08129, Київська обл., Києво-Святошинський район, с. Петропавлівська Борщагівка, вул. Соборна, будинок 2В, офіс 86. Тел.: (044) 33-48-777. E-mail: info@biotehnos.com.ua

www.remedium.in.ua

Вступ

Одним з найчастіших гастроентерологічних захворювань є функціональна патологія шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [1]. При цьому синдром подразненого кишечника (СПК) посідає особливе місце серед функціональних захворювань ШКТ [1, 2]. За D.A. Drossman et al. (2016), кожен третій житель нашої планети відчував СПК-подібні симптоми. При цьому СПК після свого дебюту в більшості випадків зберігається тривалий час, нерідко — усе життя. Причини розвитку цієї патології невідомі, серед потенційних етіологічних чинників розглядаються спадкова схильність, зокрема поліморфізми генів TLR 4, 9, CDH1 та IL-6, стрес, особливості харчування, стан довкілля [3, 4]. Особливе місце у розвитку СПК посідають перенесені бактеріальні та вірусні інфекції [5].

Патогенез СПК включає декілька факторів, що потенціюють дію один одного, створюючи порочне коло: порушення перистальтики, підвищення кишкової проникності, мікрозапалення слизової оболонки товстого кишечника зі збільшенням кількості Т-лімфоцитів та тучних клітин та порушення складу і кількості кишкової мікрофлори [6].

Ще однією ланкою патогенезу СПК є порушення проникності та цілісності щільних контактів (ЩК). ЩК — це позаклітинні білкові структури, які забезпечують щільну адгезію ентероцитів та регулюють транспорт речовин через позаклітинний матрикс. Порушення їх структури під впливом імунних факторів та бактеріальних токсинів призводить до підвищення епітеліальної проникності [7].

В останні роки важливу роль у розвитку СПК відводять змінам кишкового мікробіому з порушенням метаболічної активності товстокишкової флори [8, 9]. У хворих на СПК порушується кількісний склад мікробіоти кишечника, що призводить до модифікації співвідношення анаеробів та аеробів, знижується рівень регуляторних бактерій, як-от *Faecalibacterium prausnitzii* [10]. Це призводить до підвищення проникності слизового бар'єра кишечника, формування висцеральної гіперчутливості та розвитку клінічної картини захворювання. Зміни в мікробіомі кишечника стають однією з ланок патогенезу СПК [11]. Найбільшого впливу зазнає основа облігатної мікрофлори — *Firmicutes*, *Bacteroidetes* та *Actinobacteria*. У деяких пацієнтів з СПК також спостерігається ріст умовно-патогенних *Clostridiales*, *Prevotella* та *Enterobacteriaceae*, розвиток метаногенної мікрофлори та зниження різноманітності облігатних штамів [12]. Такі зміни порушують гомеостаз кишечника та змішують баланс у бік прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6 та IL-17, що індукує і так наявне мікрозапалення слизової оболонки [13, 14].

Діагноз СПК встановлюється клінічно у зв'язку з відсутністю чіткого розуміння причини його виникнення. Ефективність лікування в основному оцінюють за зниженням абдомінального больового синдрому і нормалізацією випорожнення. Зазвичай метою лікування стає досягнення клінічної ремісії.

Слід зазначити, що препарати, які нормалізують кишкову мікробіоту та слизовий бар'єр, завдяки мі-

німізації всмоктування продуктів життєдіяльності умовно-патогенної флори та токсинів можуть позитивно впливати на патогенез СПК [15]. Пригнічення умовно-патогенної флори сприяє розвитку облігатних бактерій, що нормалізує співвідношення кишкових енетротипів. Такими препаратами можуть бути збалансовані пробіотики [16]. Відсутність кишкового дисбіозу у хворих на СПК сприяє зниженню абдомінального больового синдрому та відновленню висцеральної чутливості. Застосування патоморфологічного дослідження слизової оболонки кишечника разом з аналізом мікробіому допоможе чіткіше зрозуміти патофізіологію СПК та оцінити ефективність використання пробіотиків для корекції його симптомів у комплексній терапії.

Метою дослідження є оцінка ролі порушень слизового бар'єра кишечника із вивченням кишкового мікробіому та морфологічних змін слизової оболонки кишечника у хворих з СПК та аналіз ефективності пробіотика Ремедіум у комплексному лікуванні цих пацієнтів.

Матеріали та методи

Дослідження було рандомізованим відкритим контрольованим порівняльним з паралельними групами. Обстежено 61 пацієнта з синдромом подразненого кишечника, віком від 21 до 54 років (середній вік $(36,0 \pm 5,5)$ року), з них 36 жінок та 25 чоловіків.

Діагноз СПК встановлений на підставі Римських критеріїв IV перегляду: наявність абдомінального болю щонайменше 1 раз на тиждень впродовж 3 місяців, за 6 місяців до підтвердження діагнозу, асоційованого з > 2 симптомами:

- зв'язок болю з дефекацією;
- зміна частоти випорожнень;
- зміна консистенції випорожнень.

З огляду на єдині патогенетичні механізми у пацієнтів з СПК, незалежно від характеру порушень випорожнення, у дослідження були включені лише хворі із змішаним підтипом СПК, які мали і діарею, і запори (СПК-Зм — діарея у $\geq 25\%$ і запор у $\geq 25\%$).

Усім пацієнтам проводилось фізикальне обстеження, збір скарг та анамнезу, біохімічні дослідження крові (для виключення органічних захворювань шлунково-кишкового тракту), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, дослідження калу на приховану кров, аналіз якісного та кількісного складу мікробіому у випорожненнях методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), колоноскопія із сегментарною біопсією для подальшого патоморфологічного та імуногістохімічного дослідження (ІГХД). Також досліджено випорожнення 24 здорових добровольців, які не мали скарг з боку ШКТ, вони становили контрольну групу дослідження.

Методологія дослідження мікробіому калу методом ПЛР складалася з двох етапів: перший — виділення ДНК методом повторюваної температурної денатурації, другий — ампліфікація специфічних ділянок ДНК Taq-полімеразою з подальшим відщепленням флуоресцентної мітки та її детекції. Оцінка вхідної кількості бактерій проводилась за допомогою формули співвідношення величини порогового циклу.

Пацієнти впродовж місяця перед дослідженням не застосовували препарати, що впливають на мікробіом кишечника, за 4 дні до дослідження не вживали медичні препарати, що змінюють перистальтику або колір калу, а також продукти, що тяжко перетравлюються — тваринні жири та копчене м'ясо.

Зразки калу одразу були заморожені при температурі -18°C , дослідження було проведено впродовж 1 місяця після забору матеріалу. Дослідження проводилось на аналізаторі «ДТ-лайт» на тест-системі «КОЛОНОФЛОР-16 (біоценоз)» («Альфалаб») з кількісним визначенням *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* group, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Enterococcus* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Candida* spp.

Метод заснований на повторюваних циклах температурної денатурації ДНК, відпалу олігонуклеотидних праймерів з комплементарними ділянками ДНК та наступною добудовою полінуклеотидних ланцюгів Taq-полімеразою. Для реакції використовуються специфічні олігонуклеотидні праймери та мічені зон-

ди Taqman. За допомогою ферменту Taq-полімерази відбувається гібридизація олігонуклеотиду і зонда з комплементарною ділянкою ДНК-мішені. Утворення специфічного продукту ампліфікації супроводжується відщепленням флюоресцентної мітки та появою флюоресцентного сигналу, детекція якого проводиться в режимі реального часу. Інтенсивність флюоресценції прямо пропорційна кількості специфічних продуктів ампліфікації та наростає з кожним новим циклом. Аналіз даних виконується із застосуванням формули, яка описує залежність величини порогового циклу від вхідної концентрації фрагмента ДНК.

Структура бактеріальних праймерів, що були використані при проведенні ПЛР для кожного мікроорганізму, наведена в табл. 1.

Усім хворим до та після лікування проводилась колоноскопія з біопсією. Біоптати слизової оболонки товстого кишечника фіксували в 10% розчині нейтрального забуференого формаліну протягом 24–48 годин. Після фіксування матеріалу робили стандартну проводку в апараті Excelsior AS (Thermo Fisher Scientific, Велика Британія), потім заливали в парафін на апараті HistoStar (Thermo Fisher Scientific, Велика Британія). З парафінових блоків на ротарційному мікромомі HM 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 2–3 мкм. Зрізи забарвлювали гематоксилі-

Таблиця 1 — Структура праймерів для виявлення досліджуваних мікроорганізмів

Бактерії	Структура прямого праймера	Структура зворотного праймера
<i>Lactobacillus</i> spp.	5'TCGGCTATCACTTCTGGATGGA3'	5'CCATTGTGGAAGATTCCCTACTGCS3'
<i>Bifidobacterium</i> spp.	5'GCGTGCTTAACACATGCAAGTC3'	5'CACCCGTTTCCAGGAGCTATT3'
<i>Escherichia coli</i>	5'CAGGCTGATGTATGAGCAGTAT 3'	5'TGCTGAGACCACGGTTTATC 3'
<i>Bacteroides</i> spp.	5'CGGAGGATCCGAGCGTTA 3'	5'CCGCAAACCTTTCACAACGACTTA3'
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	5'CCATGAATTGCCTTCAAACGTT3'	5'GAGCCTCAGCGTCAGTTGGT3'
<i>Klebsiella</i> spp.	5'GTTAACGCCCTGTGCGAGAAGC 3'	5'TTC (G/A) T(A/G) GCTCGCCAGAA(G/A) CGCAC 3'
<i>Candida</i> spp.	5'CAGCGAAATGCGATACGTAATATG 3'	5'GTCTTTCAGCAAACCCAAGTC 3'
<i>Staphylococcus aureus</i>	5'AAAGGATTGCACAGCGTTTATC 3'	5'CGCAACAGTTAATTTGGGCTTAA 3'
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	5'TCCTACGGGAGGCAGCAGT3'	5'GGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTT3'
<i>Akkermansia muciniphila</i>	5'CAGCACGTGAAGGTGGGGAC 3'	5'CCTTGCGGTTGGCTTCAGAT 3'
<i>Enterococcus</i> spp.	5'GGGGCGTGGTCAAATATAAAyCT 3'	5'CCTGACGGACTTCACACTTGTA 3'
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	5'CAGGCTGATGTATGAGCAGTAT 3'	5'TGCTGAGACCACGGTTTATC 3'
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5'AATAACACCGAGCAGGAGTT3'	5'CAATGGCCGAATAAATAAGCA3'
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5'AATAACACCGAGCAGGAGTT3'	5'CAATGGCCGAATAAATAAGCA3'
<i>Clostridium difficile</i>	5'TTGAGCGATTACTTCGGTAAAGA 3'	5'TGACTGGCTCACCTTTGATATTCA 3'
<i>Clostridium perfringens</i>	5'AGGTGCTCAAACATGCACT 3'	5'TGTGCGAAAGCAGCTTTA AC 3'
<i>Proteus vulgaris/mirabilis</i>	5'GTGAAGGCGATCGTACCCTCT 3'	5'GCGTCTTCGAAACGACGACCG A 3'
<i>Citrobacter</i> spp.	5'GGGGCGTGGTCAAATATAAAyCT 3'	5'CCTGACGGACTTCACACTTGTA 3'
<i>Enterobacter</i> spp.	5'GGGGCGTGGTCAAATATAAAyCT 3'	5'CCTGACGGACTTCACACTTGTA 3'
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	5'TTGTAAGTCTGGTAAAGGGATTG 3'	5'CATTCTACATAACGGTCAAGAGTA 3'
<i>Parvimonas micra</i>	5'AAGAATGGAGAGTGTGTAGAGAAAGAA 3'	5'TTGTGATAATTGTGAAGAACCGAAGA 3'
<i>Shigella</i> spp.	5'CTGCATTCTGGCAATCTTCCATC 3'	TGATGAGCTAACTCGTAAGCCCTCC 3'
<i>Salmonella</i> spp.	5'GTGAAATTATCGCCACGTTCCGGCAA 3'	5'TCATCGCACCGTCAAAGGAACC 3'

ном та еозином, для визначення рівня слизоутворення в клітинах слизової оболонки кишечника використовувалась PAS-реакція.

Для визначення стану щільних контактів/з'єднань проміж клітинами епітелію було проведено ІГХД із білками сімейства щільних контактів клаудином 1 (claudin 1) та клаудином 7 (claudin 7). Зрізи поміщалися на адгезивні скельця Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Для високотемпературної обробки епітопів антигенів застосовували цитратний буфер з рН6, EDTA буфер, рН8. Було використано кролячі поліклональні антитіла до клаудину-1 та клаудину-7 (Master Diagnostica, Іспанія). Використано систему детекції Master Polymer Plus Detection (Peroxidase, хромоген ДАБ) (Master Diagnostica, Іспанія).

Для оцінки ступеня експресії клаудину нами було використано 2 напівкількісні методи, які вказували на кількість клітин, що прореагували з маркером, і це дозволило об'єктивізувати отримані дані [17] (табл. 2).

Мікроскопічне дослідження та фотоархівування препаратів проводили із використанням світлооптичних мікроскопів Carl Zeiss Primo Star з камерою AxioCam105 color, Carl Zeiss AX10 (Німеччина) та системи обробки даних Axiovision при збільшенні об'єктиву 10, 20, 40, бінокулярної насадки 1,5 та окулярів 10.

Пацієнтів було рандомізовано методом випадкових чисел на 2 групи залежно від призначеного лікування. Перша група (основна) отримувала пробіотик Ремедіум, який являє собою суспензію 5 видів *Bacillus* (спори *B. subtilis*, *B. amyloliquefaciens*, *B. licheniformis*, *B. pumilus*, *B. megaterium*), $1,7 \times 10^9$ КУО в 1 флаконі. Хворі приймали по 1 флакону 2 рази на день 28 днів та спазмолітичний препарат (мебеврин) за потребою при виникненні абдомінального болю. Друга група (порівняння) отримувала стандартне протокольне лікування препаратами, що регулюють частоту випорожнень, та спазмолітик. У цій групі не використовувалися засоби, які здатні впливати на мікробіом кишечника.

Розподілення за групами було репрезентативним за статтю та віком (табл. 3).

Повторне дослідження калу на мікробіоту та патоморфологічне дослідження зразків слизової оболонки кишечника проводилось через 3–4 дні після закінчення лікування.

Усім пацієнтам роз'яснено суть дослідження та процес його проведення, отримана інформована згода. Пацієнти розуміли ризики та побічні дії виконання ендоскопічних досліджень та добровільно давали на це згоду. Дослідження проводилось відповідно до вимог Гельсінської декларації та законодавства України, було добровільним і анонімним. Пацієнти були ознайомлені з інструкцією до препарату, попереджені про можливі побічні ефекти та індивідуальну непереносимість. Відмова від продовження участі у дослідженні була можливою на будь-якому етапі, з подальшим отриманням необхідної медичної допомоги.

Статистичний аналіз проведено за допомогою програмного забезпечення Statistica v. 12.6. Опис даних проводився з використанням середнього арифметичного (M) та стандартної похибки (m) при нормальному розподіленні й медіани (Me) та 25 і 75 квартилю (Q25, Q75) для ненормального розподілення. Нормальність розподілення перевірялась за критерієм асиметрії та ексцесу. Використовувалися методи параметричної статистики (t-критерій Стьюдента) та непараметричні (U-критерій Манна — Уїтні, χ^2). Статистично значущою вважалась різниця при p-value < 0,05.

Результати та обговорення

Окрім діареї та запору у пацієнтів спостерігались також абдомінальний біль — у всіх хворих, зміна харчових уподобань, що пов'язана із захворюванням, — у 55 (90,2 %) пацієнтів. На метеоризм та відчуття розпирання у животі скаржились 40 (65,6 %) та 30 (49,1 %) хворих відповідно. Скарги на спазми у животі мали 28 (45,9 %) пацієнтів, а відчуття неповного спорожнення кишечника було у 20 (32,8 %) хворих.

Після лікування частота та інтенсивність симптомів СПК зменшувались в обох групах. Водночас у пацієнтів, що отримували різне лікування, позитивна клінічна динаміка дещо відрізнялась. Абдомінальний біль низької

Таблиця 2 — Оцінка експресії клаудину за методикою G. Sheehan (2007)

Інтенсивність забарвлення	Бал за інтенсивність забарвлення/локалізація в епітелії*	Кількість позитивних клітин	Бал за кількість позитивних клітин	Сума балів
Слабка	1/1	До 25 %	1	0**–3 — слабка експресія
Помірна	2/2	25–50 %	2	4–6 — помірна
Виражена	3/3	Від 51 %	3	7–9 — виражена

Примітки: * — локалізація в епітелії — у поверхневих відділах, в інших відділах; ** — 0 — реакція відсутня. Експресія клаудину за критерієм H-score (Shibutani M., 2014, Suren D., 2014): 0 — експресія відсутня; 1 — експресія наявна менше ніж в 1/3 поверхні мембран; 2 — експресія наявна у від 1/3 до 2/3 поверхні мембран; 3 — експресія наявна більше ніж у 2/3 поверхні мембран.

Таблиця 3 — Характеристика обстежених груп

Показник	Основна група (n = 30)	Група порівняння (n = 31)	Контрольна група (n = 24)	p-value
Чоловіки/жінки	12/18	13/18	11/13	0,976
Середній вік, роки	34,0 ± 4,5	35,0 ± 4,0	33,0 ± 5,5	0,894

інтенсивності після курсу терапії виявлений у 5 (16,7 %) хворих основної групи і у 9 (29,0 %) пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05$). Порушення випорожнення, чергування запорів та проносів продовжували турбувати 4 (13,3 %) хворих, що приймали Ремедіум, та 10 (32,3 %) пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05$), а на метеоризм та відчуття розпирання у животі після курсу терапії продовжували скаржитися 3 (10,0 %) хворі основної групи і 9 (29,0 %) пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05$).

Таким чином, застосування Ремедіуму у комплексній терапії хворих зі змішаним підтипом СПК було ефективним і призводило до більш інтенсивного зменшення клінічних симптомів, ніж у пацієнтів на тлі стандартної терапії.

У всіх хворих з СПК до терапії виявлені зміни кишкової мікрофлори, це стосувалося як групи облигатних бактерій, так і умовно-патогенних мікроорганізмів. До лікування у пацієнтів з СПК, порівняно зі здоровими добровольцями контрольної групи, виявлено зниження рівня облигатних бактерій: *Akkermansia muciniphila*,

Bifidobacterium spp., *Bacteroides thetaiotaomicron* та *Faecalibacterium prausnitzii*, що являють собою основу нормального мікробиому кишечника.

В основній групі дослідження після лікування пробіотиком Ремедіум спостерігали нормалізацію кількісного складу облигатних бактерій до рівня контрольної групи, а рівень *Akkermansia muciniphila* та *Bacteroides fragilis group* навіть перевищував показники здорових добровольців. Водночас у групі пацієнтів, які не застосовували препарати, що впливають на мікробіом кишечника, стан облигатної мікрофлори вірогідно не відрізнявся від показників групи до лікування, за винятком *Akkermansia muciniphila* та *Bifidobacterium* spp., проте рівень цих бактерій не досягав показників контрольної групи та групи пацієнтів, що застосовували Ремедіум (табл. 4).

Схожі тенденції спостерігалися при аналізі умовно-патогенної мікрофлори. До терапії рівень *Clostridium difficile*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Citrobacter* spp. був вірогідно вищий у пацієнтів з СПК, ніж у групі здорових добровольців. Водночас після лікування у хворих,

Таблиця 4 — Якісний та кількісний склад облигатної мікрофлори у пацієнтів з постінфекційним синдромом подразненого кишечника, копій ($M \pm m$)

Бактерії	Пацієнти з СПК до лікування (n = 61)	Основна група після лікування (n = 30)	Група порівняння після лікування (n = 31)	Група контролю (n = 24)
<i>Akkermansia muciniphila</i>	$2 \times 10^6 \pm 10^5$ (c)	$9 \times 10^9 \pm 2 \times 10^8$ (a, b, c)	$10^8 \pm 7 \times 10^6$ (a)	$3 \times 10^7 \pm 10^6$
<i>Lactobacillus</i> spp.	$4 \times 10^7 \pm 2 \times 10^6$	$6 \times 10^7 \pm 8 \times 10^5$	$4 \times 10^7 \pm 10^6$	$10^8 \pm 8 \times 10^6$
<i>Bifidobacterium</i> spp.	$9 \times 10^7 \pm 8 \times 10^6$ (c)	$4 \times 10^{10} \pm 7 \times 10^8$ (a, b)	$3 \times 10^8 \pm 10^7$ (a, c)	$10^{10} \pm 7 \times 10^8$
<i>Escherichia coli</i>	$4 \times 10^6 \pm 10^5$	$6 \times 10^7 \pm 2 \times 10^6$ (a, b)	$4 \times 10^6 \pm 3 \times 10^5$ (c)	$3 \times 10^7 \pm 10^6$
<i>Bacteroides fragilis group</i>	$4 \times 10^9 \pm 9 \times 10^7$	$4 \times 10^{11} \pm 7 \times 10^9$ (a, b, c)	$7 \times 10^9 \pm 2 \times 10^8$	$9 \times 10^9 \pm 6 \times 10^8$
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	$4 \times 10^7 \pm 2 \times 10^6$ (c)	$2 \times 10^{10} \pm 3 \times 10^9$ (a, b)	$10^8 \pm 6 \times 10^6$ (c)	$4 \times 10^9 \pm 4 \times 10^8$
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	$2 \times 10^9 \pm 7 \times 10^7$ (c)	$10^{11} \pm 9 \times 10^9$ (a, b)	$3 \times 10^9 \pm 10^8$ (c)	$4 \times 10^{10} \pm 9 \times 10^8$
Загальна маса облигатної мікрофлори	$5 \times 10^9 \pm 10^8$	$6 \times 10^{11} \pm 3 \times 10^{10}$	$10^{10} \pm 2 \times 10^9$	$10^{11} \pm 2 \times 10^{10}$

Примітки: a — статистично значуща різниця з групою до лікування ($p < 0,05$); b — статистично значуща різниця з групою порівняння після лікування ($p < 0,05$); c — статистично значуща різниця з групою контролю ($p < 0,05$).

Таблиця 5 — Якісний та кількісний склад умовно-патогенної мікрофлори у пацієнтів з постінфекційним синдромом подразненого кишечника, копій ($M \pm m$)

Бактерії	Пацієнти з СПК до лікування (n = 61)	Основна група після лікування (n = 30)	Група порівняння після лікування (n = 31)	Група контролю (n = 24)
<i>Clostridium difficile</i>	$6 \times 10^6 \pm 2 \times 10^5$ (c)	0 (a, b, c)	$4 \times 10^6 \pm 10^5$ (c)	$5 \times 10^5 \pm 2 \times 10^3$
<i>Klebsiella pneumonia</i>	$2 \times 10^7 \pm 7 \times 10^6$	$10^3 \pm 7 \times 10^2$ (a, b, c)	$2 \times 10^7 \pm 5 \times 10^5$	$2 \times 10^7 \pm 2 \times 10^6$
<i>Klebsiella oxytoca</i>	$3 \times 10^6 \pm 10^5$	$3 \times 10^3 \pm 5 \times 10^2$ (a, b, c)	$3 \times 10^6 \pm 2 \times 10^5$	$6 \times 10^6 \pm 5 \times 10^5$
<i>Escherichia coli enteropathogenic</i>	$10^5 \pm 3 \times 10^3$ (c)	0 (a, b)	$10^5 \pm 3 \times 10^4$ (c)	0
<i>Enterococcus</i> spp.	$6 \times 10^7 \pm 3 \times 10^6$	$4 \times 10^7 \pm 2 \times 10^6$	$7 \times 10^7 \pm 2 \times 10^6$	$10^8 \pm 3 \times 10^7$
<i>Citrobacter</i> spp.	$10^7 \pm 4 \times 10^6$ (c)	$10^5 \pm 2 \times 10^3$ (a, b)	$7 \times 10^6 \pm 10^5$ (c)	$2 \times 10^4 \pm 9 \times 10^2$
<i>Parvimonas micra</i>	$6 \times 10^5 \pm 10^4$	$8 \times 10^4 \pm 7 \times 10^3$ (a)	$3 \times 10^5 \pm 2 \times 10^3$	$3 \times 10^5 \pm 8 \times 10^3$
Загальна маса умовно-патогенної мікрофлори	$10^8 \pm 3 \times 10^7$	$4 \times 10^7 \pm 7 \times 10^6$	$10^8 \pm 5 \times 10^7$	$10^8 \pm 5 \times 10^7$

Примітки: a — статистично значуща різниця з групою до лікування ($p < 0,05$); b — статистично значуща різниця з групою порівняння після лікування ($p < 0,05$); c — статистично значуща різниця з групою контролю ($p < 0,05$).

що приймали Ремедіум, спостерігалось як зниження кількості умовно-патогенної мікрофлори, так і зниження її різноманіття — *Clostridium difficile* та *Escherichia coli enteropathogenic* не виявлені в контрольних зразках випорожнень жодного пацієнта цієї групи. У пацієнтів, що не використовували пробіотики у терапії СПК, не було виявлено вірогідних змін у кількості умовно-патогенної мікрофлори порівняно з пацієнтами до лікування. І хоча, за даними досліджень, умовно-патогенна мікрофлора не є головним фактором у розвитку синдрому подразненого кишечника, надмірний ріст її представників може пригнічувати облигатну мікробіоту та через виділення токсинів пошкоджувати епітеліальний слизовий бар'єр (табл. 5).

Таким чином, пацієнти з СПК мають порушення кишкового мікробіому, зниження облигатної флори при збільшенні умовно-патогенної. Використання Ремедіуму призводить до більш ефективної корекції змін мікробіоти, що корелює із позитивною клінічною динамікою.

Патоморфологічне дослідження біоптатів товстого кишечника пацієнтів з СПК до лікування при забарвленні еозином та гематоксиліном показало збереження загальної архітекτονіки слизової оболонки. У всіх пацієнтів спостерігалися ділянки десквамації поверхневих шарів епітелію різної протяжності, які досягали 4–5 крипти у довжину, а у 20 (32,8 %) пацієнтів були виявлені ділянки поверхневого мікроерозування частини крипти (рис. 1).

У всіх біоптатах були ознаки субатрофії та атрофії частини залоз епітелію. У стромі 45 (73,8 %) хворих виявлені ознаки мікрозапалення — слабка та помірна лімфогістіоплазмоцитарна клітинна інфільтрація з домішкою еозинофільних лейкоцитів. Крім того, у 34 (55,7 %) пацієнтів до лікування виявлені гіперплазовані лімфоїдні фолікули, повнокров'я в судинах мікроциркуляторного русла з дрібними крововиливами, вогнищевий дисмукоїдоз. У зоні власної пластинки ознаки вогнищезового склерозу.

В обох групах хворих з СПК після лікування спостерігається зменшення вираженості ознак мікрозапалення, мікроерозування не виявлено у жодного пацієнта. Зони десквамації поверхневих шарів епітелію великої

протяжності, що охоплюють > 1 крипти у групі хворих, що приймали Ремедіум, після лікування спостерігались лише у 1 (3,3 %) пацієнта, тоді як у групі порівняння ці зміни виявлені у 10 хворих (32,2 %) ($p < 0,05$). Активність лімфогістіоплазмоцитарної інфільтрації стромі була відсутня у 17 (56,7 %) пацієнтів, що приймали Ремедіум, а у 5 (16,7 %) хворих цієї групи інтенсивність клітинної інфільтрації знизилась з помірної до слабкої. У групі порівняння лімфогістіоплазмоцитарна інфільтрація стромі після лікування виявлена у 20 (64,5 %) хворих, тоді як у 8 (25,0 %) інтенсивність клітинної інфільтрації мала тенденцію до зменшення від помірної до слабкої ($p < 0,05$). Крововиливи в судинах мікроциркуляторного русла не виявлені в жодного пацієнта обох груп після лікування.

За результатами PAS-реакції встановлено, що секреція слизу у хворих з СПК до терапії була збережена, тільки в частині клітин епітелію залоз спостерігається зниження інтенсивності секреції, зменшення кількості та розмірів вакуоль (рис. 2). Після лікування в обох групах спостерігається зменшення частки клітин зі зниженою інтенсивністю секреції.

До лікування у хворих з СПК рівні експресії клаудину-1 та клаудину-7 були дещо зниженими (рис. 3), що може свідчити про вплив порушень мікробіому на стан епітеліальної проникності і на білки щільних контактів. Слід зазначити, що до терапії рівень експресії клаудину-1 був вищий, ніж клаудину-7, можливо, це пов'язано з тим, що клаудин-7 відіграє більш значну роль у герметизації щільних контактів і тому може розглядатися як ранній маркер порушень проникності епітеліального слизового бар'єра кишечника. Після терапії рівень експресії клаудинів зростав в обох групах, тоді як у хворих, які приймали Ремедіум, зростання інтенсивності експресії клаудинів було більш значне, особливо клаудину-7, який у пацієнтів групи порівняння залишався вірогідно нижчим, ніж у пацієнтів, що приймали Ремедіум ($p < 0,05$) (табл. 6).

За даними патоморфологічного дослідження біоптатів слизової оболонки товстого кишечника пацієнтів з СПК та мікробіологічного дослідження випорожнень виявлено поліпшення як кількісного, так і

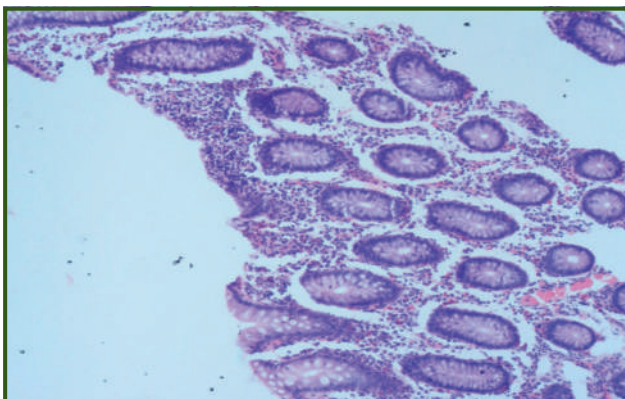


Рисунок 1 — Фрагмент слизової оболонки пацієнта з СПК з ознаками десквамації поверхневих шарів епітелію. Забарвлення гематоксиліном та еозином; $\times 100$

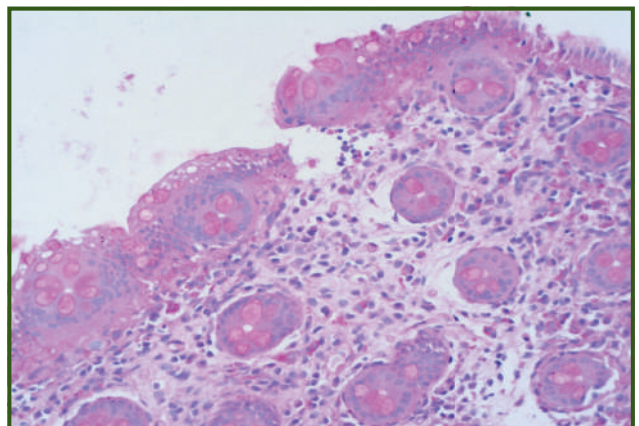


Рисунок 2 — Фрагмент слизової оболонки пацієнта з СПК зі збереженим слизоутворенням. PAS-реакція; $\times 200$

Таблиця 6 — Рівень експресії білків щільних контактів клаудину-1 та клаудину-7 у слизовій оболонці пацієнтів з СПК, бали (Ме [Q25, Q75])

Показник	Пацієнти з СПК до лікування (n = 61)	Основна група після лікування (n = 30)	Група порівняння після лікування (n = 31)
Клаудин-1	8 [7; 8]	9 [9; 9]*	9 [8; 9]*
Клаудин-7	7 [7; 7]	9 [8; 9]*,**	8 [8; 9]*

Примітки: * — статистично значуща різниця з групою до лікування ($p < 0,05$); ** — статистично значуща різниця з групою порівняння після лікування ($p < 0,05$).

якісного складу кишкового мікробіому, це корелювало із зменшенням вираженості мікрозапалення в слизовій оболонці після лікування. В групі хворих, що приймали Ремедіум, після терапії зафіксована найбільша бактеріальна маса облігатної мікрофлори та найменша — умовно-патогенних бактерій ($p < 0,05$), тоді як у групі пацієнтів, які не використовували препарати, що впливають на мікробіом, зміни мікрофлори були менш значимими. Окрім того, пацієнти основної групи після лікування демонструють вираженіше зменшення симптомів СПК. Патоморфологічно зафіксовано нормалізацію мікропроцесів слизової оболонки кишечника — зниження інтенсивності запальної інфільтрації та відновлення структури щільних контактів.

Під час прийому не було виявлено побічних ефектів від препарату Ремедіум у жодного пацієнта, ніхто не відмовився брати участь у дослідженні.

Висновки

У пацієнтів із змішаним підтипом СПК на тлі розвитку клінічної симптоматики відбувається порушення кишкового мікробіому із зниженням облігатної флори: *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides thetaiotaomicron* та *Faecalibacterium prausnitzii* й зростанням кількості умовно-патогенних бактерій: *Clostridium difficile*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Citrobacter* spp. Ці зміни індують мікрозапалення в слизовій оболонці товстого кишечника із десквамацією епітелію, лімфогістіоплазмозитарною клітинною інфільтрацією стромы, порушеннями мікроциркуляції та модифікацією проникності епітеліального бар'єра кишечника. Використання пробіотика Ремедіум показало клініч-

ну ефективність та безпечність при корекції клінічних симптомів синдрому подразненого кишечника. Доведено позитивний вплив на відновлення кишкового мікробіому із збільшенням облігатної флори та пригніченням умовно-патогенної, що сприяло регенерації мікропошкоджень в клітинах слизової оболонки кишечника та мінімізації мікрозапалення з тенденцією до нормалізації мікроциркуляції й епітеліальної проникності.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-functional gi disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
2. Ghoshal UC. Postinfection Irritable Bowel Syndrome. *Gut Liver*. 2022;16(3):331-340. doi: 10.5009/gnl210208.
3. Melchior C, Colomier E, Trindade IA, Khadija M, Hreinson JP, Törnblom H, Simrén M. Irritable bowel syndrome: Factors of importance for disease-specific quality of life. *United European Gastroenterol J*. 2022 Sep;10(7):754-764. doi: 10.1002/ueg2.12277.
4. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta analysis. *Gastroenterology*. 2017;152:1042-1054. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.039.
5. Parida PK, Mishra D, Pati GK, et al. A prospective study on incidence, risk factors, and validation of a risk score for post-infection irritable bowel syndrome in coastal eastern India. *Indian J Gastroenterol*. 2019;38:134-142. doi: 10.1007/s12664-019-00943-w.
6. Knowles SR, Austin DW, Sivanesan S, Tye-Din J, Leung C, Wilson J, et al. Relations between symptom severity, illness perceptions, visceral sensitivity, coping strategies and well-being in irritable bowel syndrome guided by the common sense model of illness. *Psychol Health Med*. 2017;22(5):524-34. doi: 10.1080/13548506.2016.1168932.
7. Leech B, Schloss J, Steel A. Treatment Interventions for the Management of Intestinal Permeability: A Cross-Sectional Survey of Complementary and Integrative Medicine Practitioners. *J Altern Complement Med*. 2019;25(6):623-636. doi: 10.1089/acm.2018.0374.
8. Canakis A, Haroon M, Weber HC. Irritable bowel syndrome and gut microbiota. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020 Feb;27(1):28-35. doi: 10.1097/MED.0000000000000523.
9. Ustianowska K, Ustianowski L, Machaj F, Gorący A, Rosik J, Szostak B, Szostak J, Pawlik A. The Role of the Human Microbiome in the Pathogenesis of Pain. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 31;23(21):13267. doi: 10.3390/ijms232113267.
10. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Hausken T. Diet in Irritable Bowel Syndrome (IBS): Interaction with Gut Microbiota and Gut Hormones. *Nutrients*. 2019 Aug 7;11(8):1824. doi: 10.3390/nu11081824.

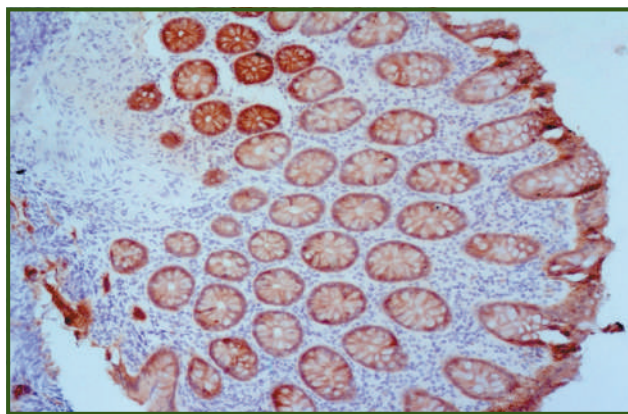


Рисунок 3 — Фрагмент слизової оболонки пацієнта з СПК. ІГХД з клаудином-7; × 100

11. Hillestad EMR, van der Meeren A, Nagaraja BH, Bjørsvik BR, Haleem N, Benítez-Paez A, Sanz Y, Hausken T, Lied GA, Lundervold A, Berentsen B. Gut bless you: The microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2022 Jan 28;28(4):412-431. doi: 10.3748/wjg.v28.i4.412.
12. Yuan Y, Wang X, Huang S, Wang H, Shen G. Low-level inflammation, immunity, and brain-gut axis in IBS: unravelling the complex relationships. *Gut Microbes.* 2023 Dec;15(2):2263209. doi: 10.1080/19490976.2023.2263209.
13. Han L, Zhao L, Zhou Y, Yang C, Xiong T, Lu L, et al. Altered metabolome and microbiome features provide clues in understanding irritable bowel syndrome and depression comorbidity. *ISME J.* 2022 Apr;16(4):983-996. doi: 10.1038/s41396-021-01123-5.
14. Yoshimoto T, Oshima T, Huang X, Tomita T, Fukui H, Miwa H. Microinflammation in the intestinal mucosa and symptoms of irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol.* 2022 Feb;57(2):62-69. doi: 10.1007/s00535-021-01838-4.
15. Zhang T, Zhang C, Zhang J, Sun F, Duan L. Efficacy of Probiotics for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:859967. Published 2022 Apr 1. doi: 10.3389/fcimb.2022.859967.
16. Simon E, Călinoiu LF, Mitrea L, Vodnar DC. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Implications and Beneficial Effects against Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients.* 2021 Jun 20;13(6):2112. doi: 10.3390/nu13062112.
17. Sheehan GM, Kallakury BV, Sheehan CE, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Ross JS. Loss of claudins-1 and -7 and expression of claudins-3 and -4 correlate with prognostic variables in prostatic adenocarcinomas. *Hum Pathol.* 2007 Apr;38(4):564-9. doi: 10.1016/j.humpath.2006.11.007.

Отримано/Received 20.06.2024

Рецензовано/Revised 19.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.07.2024 ■

Information about authors

A.E. Dorofeyev, MD, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dorofeyevand@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2631-8733>
 V.M. Prykhodko, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine
 S.M. Tkach, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: tkachsergio@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-1772-9562>
 O.O. Dyadyk, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Morphology, Clinical Pathology and Forensic Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: alena0566@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>
 O.M. Kryvoruk, "Feofania" Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine
 Yu.Z. Hurkalo, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

A.E. Dorofeyev¹, V.M. Prykhodko¹, S.M. Tkach², O.O. Dyadyk¹, O.M. Kryvoruk³, Yu.Z. Hurkalo⁴

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ Feofaniya Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

⁴ Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Pathogenetic significance of mucosal barrier disorders in patients with irritable bowel syndrome and the possibility of correction

Abstract. Background. The purpose of the study is to assess the role of intestinal mucosal barrier disorders with the investigation of the intestinal microbiome and morphological changes of the colon mucosa in patients with irritable bowel syndrome (IBS) and to analyze the efficacy of the probiotic Remedium in the comprehensive treatment of these patients. **Materials and methods.** The study was a randomized, open-label, parallel-group controlled trial. Sixty-one patients with irritable bowel syndrome, 36 women and 25 men aged 21 to 54 years (average of 36.0 ± 5.5 years), were examined. Considering the single pathogenic mechanisms in patients with IBS, regardless of the type of defecation disorders, only people with a mixed subtype of IBS who had both diarrhea and constipation (diarrhea in $\geq 25\%$ and constipation in $\geq 25\%$) were included in the study. All patients underwent a dynamic study of the qualitative and quantitative composition of the microbiome in stool by polymerase chain reaction with quantitative determination of *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* group, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, correlation *Firmicutes/Bacteroidetes*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, enteropathogenic *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp.,

Candida spp. Colonoscopy with segmental biopsy for further pathomorphological and immunohistochemical examination was performed. **Results.** In patients with a mixed subtype of IBS, against the background of the development of clinical symptoms, there is a disturbance of the intestinal microbiome with a decrease in obligate flora: *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Faecalibacterium prausnitzii*, and an increase in the number of opportunistic bacteria: *Clostridium difficile*, enteropathogenic *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp. These changes induce microinflammation in the mucosa of the large intestine with desquamation of the epithelium, lymphohistioplasmacytic cell infiltration of the stroma, microcirculation disorders and modification of the permeability of the intestinal epithelial barrier. **Conclusions.** The use of probiotic Remedium has shown clinical efficacy and safety in correcting the clinical symptoms of irritable bowel syndrome. It had a positive effect on the restoration of the intestinal microbiome with an increase in obligate flora and suppression of opportunistic pathogens, contributed to the regeneration of microdamages to the cells of the intestinal mucosa and minimization of microinflammation with a tendency to normalize microcirculation and epithelial permeability.

Keywords: irritable bowel syndrome; mucosal barrier; intestinal microbiome

UDC 616-079.8+616.34-007.43-31/616.329

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.3.2024.623>

O.M. Babii, B.F. Shevchenko, Yu.A. Gaidar, N.V. Prolom, D.F. Milostyva, O.P. Petishko
State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
Dnipro, Ukraine

Histological changes of esophageal and gastric mucosa in hiatal hernias

Abstract. Background. Morphological changes in the esophageal mucosa depend on the duration of reflux esophagitis. In type I hiatal hernia (HH), morphological changes are pronounced, the transition of the pathological process from inflammation to metaplasia/dysplasia is observed, while in HH type II, changes in the esophageal mucosa are less significant. Another associated pathology is inflammation of the gastric mucosa, which affects the stages and duration of treatment. Purpose: to investigate histological and morphometric differences of the esophageal and gastric mucosa depending on the type of HH. **Materials and methods.** The study was conducted on biopsy material of the esophageal and gastric mucosa in patients with HH (n = 34) who were divided by its types: type I — axial HH (n = 24) and type II — paraesophageal HH (n = 10). To study the histological structure, biopsy sections 5–7 μ m thick were cut using a rotary microtome PM60-EKA, and staining was carried out using the standard method with hematoxylin-eosin. To obtain morphometric data, the sections were photographed with a light microscope XSZ-21 (Ukraine) and measured using Image J.45S software (USA). **Results.** Morphological study has shown that the development of pathological changes in the esophageal mucosa on the background of HH type I was accompanied by an increase in the height of the basal layer in 62.5 % of cases, an increase in the height of the papillae in 66.7 %, an expansion of the intercellular space in 83.3 %, the presence of eosinophils in the infiltrate in 20.8 %, lympho-plasmacytic inflammatory infiltration in 75.0 % (with HH type II, in 70.0 %), ballooning degeneration — in 33.3 % of cases (with HH type II, in 50.0 % of cases). Barrett's esophagus was observed in 23.5 % of patients with HH type I: 14.7 % had intestinal metaplasia of the small- and large-intestine type, and 8.8 % had high-grade dysplasia. In HH type I, chronic non-atrophic gastritis (CNG) was diagnosed in 66.7 % of cases and chronic atrophic gastritis (CAG) — in 33.3 %, whereas in HH type II, CNG was diagnosed in all cases. According to morphometric studies of the gastric mucosa in case of CAG and CNG against the background of HH type I, a significant difference was found in the depth of the pits ($p < 0.05$), the length of fundic glands ($p < 0.05$), the height of the surface epithelium ($p < 0.05$) and the foveolar epithelium ($p < 0.05$). Significant changes between HH type I and type II were found regarding the thickness of the gastric mucosa ($p < 0.05$). The highest number of cells of the inflammatory infiltrate of the gastric CO was observed in CAG against the background of type I HH ($p < 0.05$). **Conclusions.** HH is accompanied by the development of esophagitis, the histological examination of which revealed an increase in the height of the papillae, basal layer, expansion of the intercellular space, ballooning degeneration, lymphocytic-neutrophilic and eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa. The height of the basal layer in HH type I exceeds the norm morphometrically by 86.9 % ($p < 0.01$), in HH type II — by 68.8 % ($p < 0.01$), and the height of the papillae — by 56.7 and 46.6 %, respectively ($p < 0.01$). In HH type I, 23.5 % of patients were histologically diagnosed with Barrett's esophagus. In HH type I, CNG was diagnosed in 66.7 % of cases, CAG — in 33.3 % of cases, and in HH type II, all patients had CNG.

Keywords: hiatal hernia; esophageal mucosa; gastric mucosa; histological and morphometric analysis

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2024
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Бабій Олександр Михайлович, доктор медичних наук, головний науковий співробітник, завідувач відділу хірургії органів травлення, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: Aleksandr_babiy@ukr.net; тел.: +380 (67) 902-00-42, +380 (56) 227-05-59

For correspondence: Oleksandr Babii, MD, DSc, PhD, Chief Researcher, Head of the Department of Surgery of Digestive Organs, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: Aleksandr_babiy@ukr.net; phone: +380 (67) 902-00-42, +380 (56) 227-05-59

Full list of authors' information is available at the end of the article.

Introduction

Hiatal hernia (HH) is a disease in which there is a complete or partial displacement of abdominal organs through the esophageal hiatus into the thoracic cavity. Diagnosis of diseases of the upper gastrointestinal tract, in particular esophageal lesions, is usually based on the results of endoscopic examination, which coincide with morphological diagnosis in 30–40 % of cases. In addition to high-quality visualization, endoscopic examination allows to instantly obtain material for the pathohistological examination of the esophageal mucosa. Most often in patients with HH, changes in the mucosa of gastroesophageal junction occur in the form of chronic esophagitis, intestinal metaplasia of the epithelium, or leukoplakia of the stratified squamous epithelium [1].

A long-term inflammatory process in the esophageal mucosa due to reflux causes dysregenerative disorders and loss of control over epithelial proliferation. Such pathohistological processes can lead to the development of metaplasia and polyps of the gastroesophageal junction, which is a precursor to neoplastic processes [2].

Histological changes characteristic of reflux can be observed even when the esophageal mucosa appears intact during endoscopy [1]. Simple squamous epithelium in reflux esophagitis is characterized by an increase in height and hyperplasia of the basal layer. However, the integrity of the barrier and the functions of the epithelium of the esophageal mucosa are disturbed and histologically manifested in the form of expanded intercellular spaces with increased permeability, which is expressed in decreased impedance of the esophageal mucosa [3]. Such violations of the barrier integrity also contribute to the penetration of harmful agents into the deeper basal layers of the simple squamous epithelium and into the subepithelial space.

One of the complications of HH is the development of Barrett's esophagus, characterized by the presence of a cylindrical epithelium in the lower part of the esophagus, which replaces the normal squamous epithelium [4]. This results in damage to the esophageal mucosa, which is accompanied by inflammation and, ultimately, the development of intestinal epithelial metaplasia, associated with the risk of malignant transformation [5].

Also, in HH, pathological changes in the gastric mucosa are often observed due to the irritating effect of the stomach contents. In normal gastric mucosa, only scattered lymphocytes and plasma cells are present in the lamina propria. From 2 to 5 lymphocytes, plasma cells and macrophages can be observed in the field of view. An increase in the number of these cells determines the chronicity of the inflammatory process and is expressed as mild (+—), moderate (++—) and severe (+++) gastritis. The presence of neutrophils indicates the activation of pathological changes in the gastric mucosa [6].

A comprehensive comparative assessment of the inflammatory process in the esophageal and gastric mucosa against the background of HH is relevant for the diagnosis and optimization of treatment.

Purpose: to investigate histological and morphometric differences of the esophageal and gastric mucosa depending on the type of HH.

Materials and methods

Biopsy samples of the esophageal mucosa (n = 34) for histological examination were taken from patients undergoing surgical treatment for HH at the Department of Digestive Surgery of the SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". According to the classification of Kahrilas P.J. [7], patients with HH were divided by its types: type I — axial HH (n = 24) and type II — paraesophageal HH (n = 10). The control group consisted of 8 practically healthy individuals.

All clinical studies were carried out in compliance with the main provisions of the Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects approved by the Declaration of Helsinki and the legislation of Ukraine. Each patient signed an informed consent to participate in the study, with all measures taken to ensure anonymity.

Biopsy sections of the esophageal and gastric mucosa were selected for the study. Histological and morphometric studies were carried out in the pathomorphology laboratory of the SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". For the preparation of these biopsies, the material was fixed in a 10% neutral formalin solution, dehydrated in ascending concentration alcohols, and embedded in paraffin. To study the general histological structure of the esophageal and gastric mucosa, biopsy sections were cut on a rotary microtome PM60-EKA with a thickness of 5–7 μm and stained using the standard method with hematoxylin-eosin. Morphometric indicators of unchanged esophageal and gastric mucosa (n = 8) were taken as a norm.

Histological research of esophageal mucosa included: assessment of the height of the basal layer and papillae, intercellular space, infiltration by eosinophils and lymphocytes, fibrosis, ballooning degeneration. For morphometric research, sections were photographed using a light microscope XSZ-21 (MicroMed, Ukraine) and calculations were performed using ImageJ 1.45S software (National Institutes of Health, USA). Morphometric research of histological preparations of the esophageal mucosa included measurement of epithelial height, basal layer, papillae and intercellular space size (all in μm).

The presence or absence of signs of gastritis (atrophic, non-atrophic) was determined in biopsy sections of gastric mucosa. The morphological diagnosis of changes in the gastric mucosa was established according to the OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment) classification [8].

Histological studies of gastric mucosal preparations included measurement of thickness of mucosa, pit depth, length of fundic glands, height of surface epithelium of mucosa, height of foveolar epithelium of mucosa (all in μm). A quantitative assessment of the total density of the inflammatory infiltrate (per 1 mm^2) and individual components of its cellular elements: lymphocytes, plasma cells, neutrophils, eosinophils, macrophages was also carried out. Histological analysis of the degree of inflammation was carried out using the visual-analog method [9].

Statistical processing of the results was performed using the Statistica 10.0 application program package. The compliance of the distribution type of features with the normal distribution law was checked using the Shapiro-Wilk method.

Table 1 — Histological characteristics of esophageal mucosa in HH type I and type II

Histological feature	HH type I (n = 24)		HH type II (n = 10)		Statistical significance between HH type I and II
	n	%	n	%	
Increase in the height of the basal layer	15	62.5	5	50.0	0.770
Increase in papillae height	16	66.7	4	40.0	0.290
Expansion of the intercellular space	20	83.3	7	70.0	0.681
Infiltration by eosinophils	5	20.8	0	0	0.302
Infiltration by lymphocytes and neutrophils	18	75.0	7	70.0	0.900
Ballooning degeneration	8	33.3	5	50.0	0.113

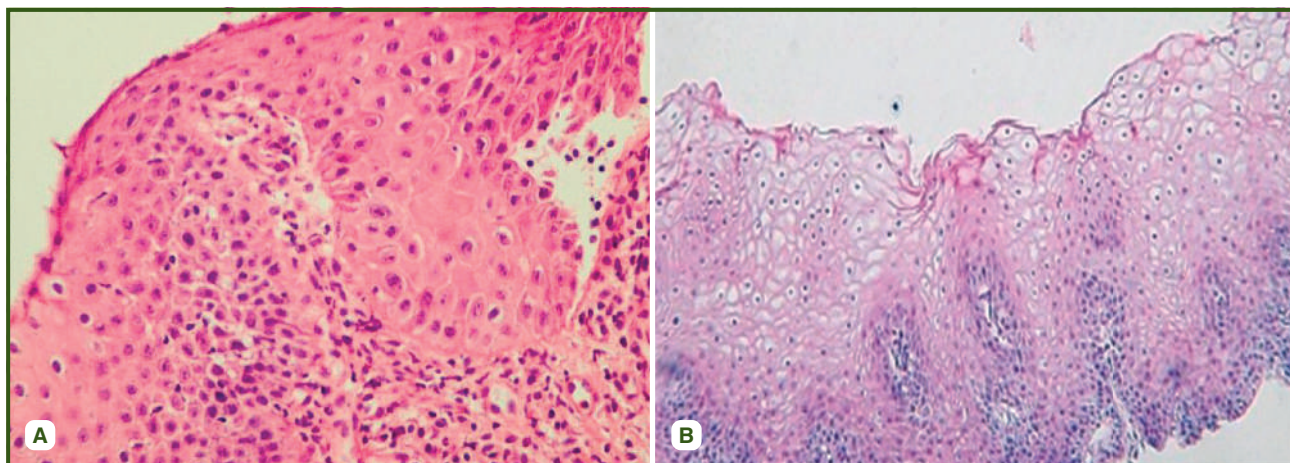


Figure 1 — Esophageal mucosa in HH type I: A. Increase in papillae height, hematoxylin-eosin stain, ×200. B. Increase in the intercellular space, hematoxylin-eosin stain, ×100

Quantitative indicators are presented as the median (Me), lower quartile (Q25) and upper quartile (Q75) for comparison of which a non-parametric method (Mann-Whitney U-test) was used. Fisher's exact test was used when comparing qualitative features.

Results

There are no clear criteria for the specificity of morphological signs of damage to the esophageal mucosa in HH, therefore, to establish a morphological diagnosis, a number of microscopic changes in the mucous membrane reflecting its functional disorders were evaluated.

According to the microscopic examination of biopsy sections of the esophageal mucosa, both in HH type I and HH type II, a morphological diagnosis of chronic esophagitis was made based on signs of different intensity of inflammation (Table 1).

Compared to HH type II, an increase in the height of the basal layer was noted more often in HH type I — 62.5 % ($p > 0.05$) of cases. This histological feature was found in 50.0 % of cases in HH type II (Fig. 1B). Also, compared to HH type II, the height of papillae in HH type I reached the upper third of the epithelial layer in 66.7 % ($p > 0.05$) of cases (Fig. 1A).

In HH type I, expansion of the intercellular space occurred more often — in 83.3 % of cases ($p < 0.05$), than in HH type II — 70.0 % ($p < 0.05$) (Fig. 2).

Infiltration of the esophageal mucosa by inflammatory cells is closely related to an increase in the intercellular space. Histological changes in the esophageal mucosa were

in the form of inflammatory lympho-plasmacytic infiltration with admixtures of eosinophilic leukocytes in 20.8 % ($p > 0.05$) of cases in HH type I and neutrophilic — in 75.0 % ($p > 0.05$). Chronic lympho-plasmacytic inflammation in HH type II was found in 70.0 % ($p > 0.05$) of cases without eosinophils in the infiltrate. Ballooning degeneration of epitheliocytes was present in 33.3 % of cases in HH type I and in 50.0 % ($p > 0.05$) in HH type II.

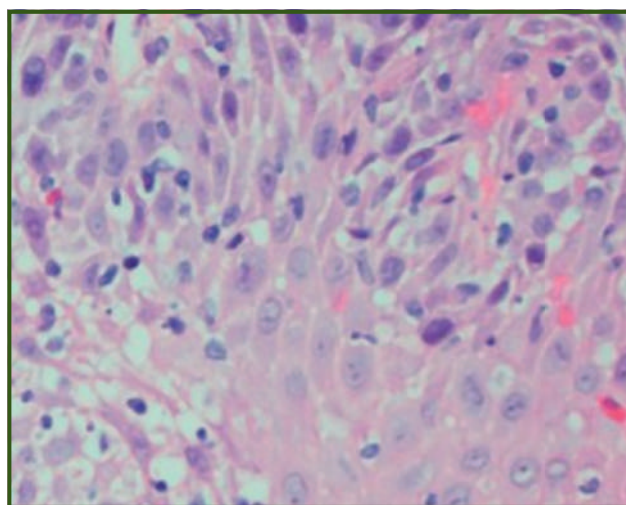


Figure 2 — Pathological changes in the esophageal mucosa in esophagitis against the background of HH type I: expansion of the intercellular space, infiltration of the esophageal mucosa by lymphocytes and eosinophils, hematoxylin-eosin stain, ×200

An important diagnostic criterion is the determination of morphometric parameters — numerical indicators of histological changes of a pathological nature. In HH type I, the median of the height of the basal layer was 39.80 against 35.96 μm in HH type II (Table 2).

In HH type I, the height of the basal layer was 69.4 % higher ($p < 0.01$) than in the control group, and in HH type II, it was 53.0 % higher ($p < 0.01$). The papillae height was considered unchanged if it did not exceed 50 % of the total height of the epithelium; in the control group, it was 67.50 (65.55; 70.50) μm . The median of the papillae height was 120.20 and 112.45 μm , respectively, in HH type I and II, which is 78.1 and 66.6 % higher than in the control group ($p < 0.01$). The expansion of the intercellular space is not normally observed, but in our studies, its median was 3.66 μm in HH type I, and 3.64 μm in HH type II, which indicates an irritating effect of refluxate on the esophageal mucosa. One of the earliest diagnostic signs of damage to the esophageal mucosa is the expansion of the intercellular spaces of the epithelial layer occurring as a result of damage to the intercellular junctions by the aggressive contents of the stomach, which enters the esophageal lumen during reflux.

Verification of Barrett's esophagus involves morphological confirmation of the presence of the intestinal-type epithelium in the lower segment of the esophagus. Barrett's esophagus was morphologically diagnosed in 8 patients with HH type I. In 5 cases, intestinal metaplasia of the small- and

large-intestine type was noted in biopsy sections, and in 3 patients — severe dysplasia, which was characterized by cells of the gastric (fundic and cardiac departments) epithelium.

Histological examination of Barrett's esophagus identified three types of glandular epithelium in the esophageal mucosa: specialized (particular) intestinal epithelium with goblet cells, epithelium of the gastric fundus (surface foveolar), and epithelium of the cardia of the stomach (transitional) (Fig. 3).

The surface epithelium of the esophageal mucosa of the cardiac type mostly consisted of one layer of cylindrical cells with apical localization of neutral mucin, identical to that of the stomach. Intestinal metaplasia of the cylindrical cell epithelium of the esophagus was characterized by the appearance of goblet cells in the surface epithelium.

In the study of biopsy sections of the gastric mucosa in HH type I, signs of chronic non-atrophic gastritis (CNG) were found in 16 (66.7 %) cases, chronic atrophic gastritis (CAG) — in 8 (33.3 %) cases; in HH type II, patients were diagnosed only with CNG.

In HH type I, the histological picture of CNG was characterized by inflammatory and structural changes in the mucosa of the antral part of the stomach: in 8 cases, dysregenerative processes prevailed over dystrophic ones with the appearance of thickening of the surface epithelium and an insignificant content of mucus, the presence of macrophages in the dystrophically altered epithelium. Along with dystrophic and dysregenerative changes of the surface foveolar

Table 2 — Morphometric indicators of histological changes in the esophageal mucosa of patients with HH, Me (Q25; Q75), μm

Morphometric indicator	Control group (n = 8)	HH type I (n = 24)	HH type II (n = 10)	Statistical significance between HH type I and II
Height of the basal layer	23.50 (21.95; 24.20)	39.80 (34.40; 41.80)*	35.96 (35.88; 36.03)*	0.456
Papillae height	67.50 (65.55; 70.50)	120.20 (115.55; 122.80)*	112.45 (111.43; 113.48)*	0.086
Expansion of the intercellular space	0	3.66 (3.54; 4.27)	3.64 (3.58; 3.65)	0.437

Note. * — $p < 0.01$ — statistically significant difference compared to the control group.

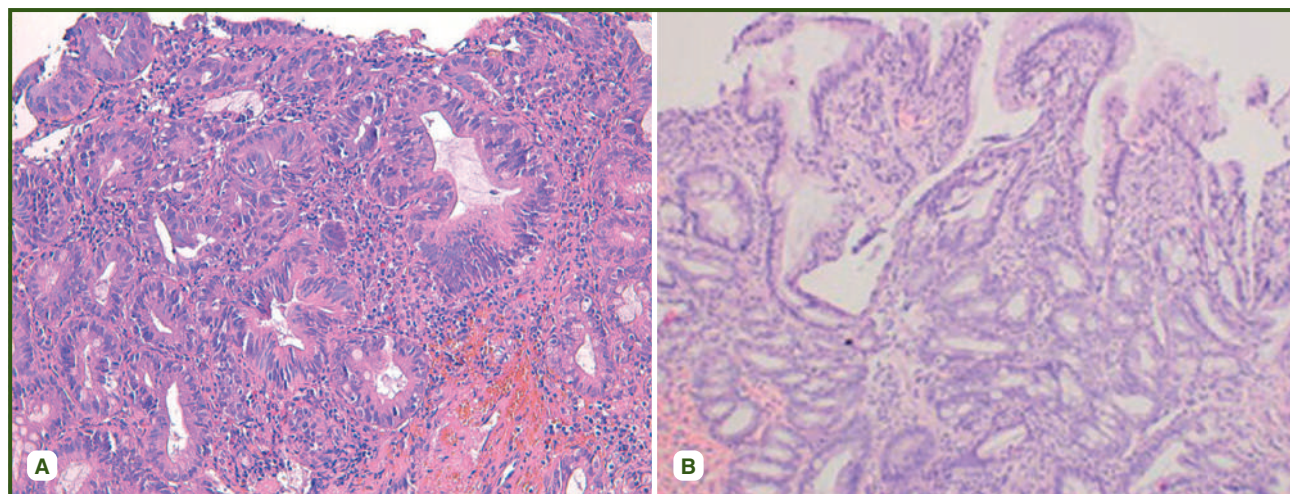


Figure 3 — Pathological changes in the esophageal mucosa in HH type I: A. Barrett's esophagus: severe dysplasia — pronounced inflammatory infiltration of the lamina propria of the mucosa with lympho-plasmacytic infiltrate, hematoxylin-eosin stain, $\times 200$. B. Patient T., Barrett's esophagus: cylindrical cell metaplasia with complete intestinal metaplasia, hematoxylin-eosin stain, $\times 100$

epithelium, infiltration of the lamina propria of the gastric mucosa by inflammatory cells (lymphocytes, neutrophils) was characteristic of CNG.

Lympho-plasmacytic infiltration was observed in the histological picture of CAG, mainly in the area of the neck of the pyloric glands. Glands, as a rule, were densely located, without an inflammatory reaction (Fig. 4).

Patients with HH type I and CAG had a predominance of dystrophic changes over dysregenerative ones: granular and vacuolar cytoplasmic dystrophy of the surface foveolar epithelium, in some places of which the mucoid mass occupied almost the entire cytoplasm, displacing the nuclei to the basal part.

Morphometric changes in the mucosa of the gastric antrum were studied in 20 patients with HH type I and in 7 patients with HH type II (Table 3).

Compared to the indicators of the control group, the thickness of mucosa in CNG against the background of HH type I was 16.0 % greater ($p < 0.01$), in CAG — 20.4 % ($p < 0.05$), in CNG against the background of HH type II — 11.4 % ($p < 0.05$). Fundic glands in CAG and CNG

against the background of HH type I were longer than in the control group by 56.0 ($p < 0.01$) and 47.3 % ($p < 0.01$), respectively, and in CNG against the background of HH type II — by 49.5 % ($p < 0.05$). The height of the surface epithelium of the gastric mucosa did not statistically change in either HH type I or type II. The height of the foveolar epithelium of the gastric mucosa in CAG and CNG against the background of HH type I was lower than in the control group, by 26.4 ($p < 0.01$) and 16.0 % ($p < 0.01$), respectively, and in CNG against the background of HH type II, this indicator was reduced by 33.0 % compared to the control group ($p < 0.05$).

In 3 (8.11 %) cases, during the morphometric study of the biopsy sections of the gastric mucosa, single accumulations of lymphoid tissue with the formation of lymphoid follicles without reactive changes in the basal layer of the epithelium were revealed. Against the background of HH type I, the depth of the pits in CAG was 9 % greater than in CNG ($p < 0.01$), the height of the surface and foveolar epithelium of the gastric mucosa was 16.6 ($p < 0.01$) and 14.3 % ($p < 0.01$) higher. At the same time, the length of

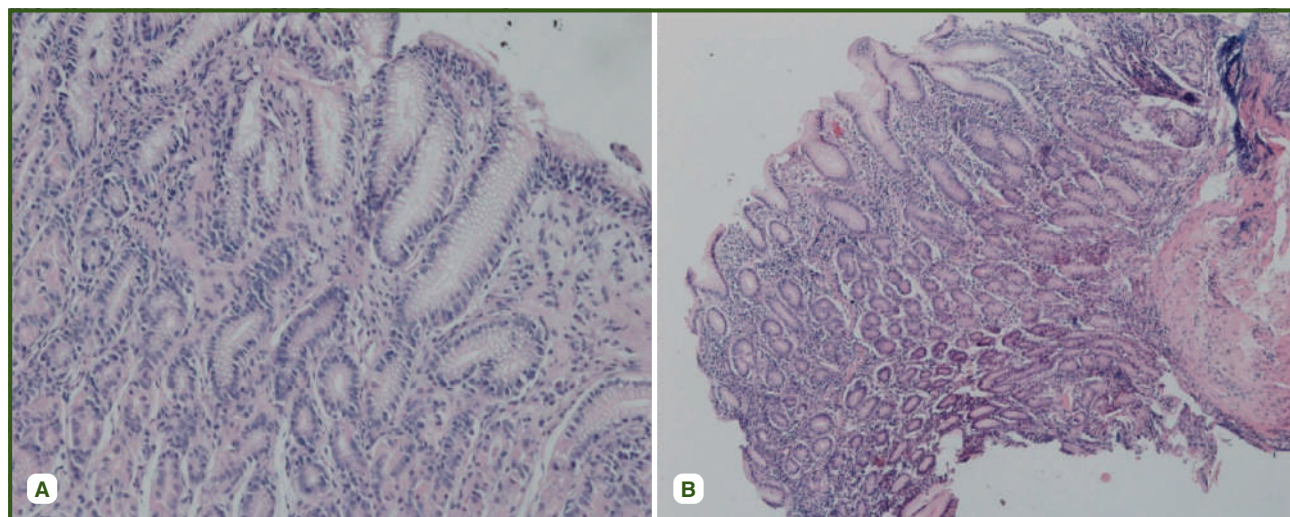


Figure 4 — Pathological changes in the gastric mucosa in HH type I: A. Chronic non-atrophic gastritis of the antral part of the stomach with inflammatory neutrophil infiltration of the lamina propria of the mucosa, hematoxylin-eosin stain, $\times 200$. B. Inflammation of the mucosa of the antral part of the stomach in chronic non-atrophic gastritis, hematoxylin-eosin stain, $\times 100$

Table 3 — Morphometric indicators of the mucosa of the gastric antrum in patients with HH type I and II, Me (Q25; Q75), μm

Morphometric parameters	Control group (n = 8)	HH type I (n = 20)		HH type II, CNG (n = 7)
		CNG (n = 12)	CAG (n = 8)	
Thickness of mucosa	657.8 (638.0; 677.0)	763.3 (760.9; 784.3)**	792.0 (777.9; 799.1)*	732.6 (730.5; 734.6)** [§]
Depth of pits	329.8 (324.9; 339.4)	316.4 (315.6; 318.4)**	344.8 (341.4; 348.2) [§]	317.5 (315.0; 318.6)*
Length of fundic glands	276.6 (274.5; 285.4)	431.4 (426.5; 433.7)**	407.5 (406.1; 409.3)** [§]	413.5 (413.1; 414.6)** [§]
Height of the surface epithelium of mucosa	31.8 (31.5; 33.1)	31.3 (30.3; 32.6)	36.5 (36.0; 37.2)** [§]	31.1 (30.7; 31.6)
Height of the foveolar epithelium of mucosa	30.3 (29.0; 30.4)	22.3 (21.5; 22.6)**	25.5 (25.1; 26.2)** [§]	20.3 (19.9; 20.5)** [§]

Notes: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$ — statistically significant difference compared to the control group; [§] — $p < 0.01$ — statistically significant difference in the indicators of patients with CNG and CAG against the background of HH type I; [§] — $p < 0.05$ — statistically significant difference in the indicators of patients with CNG in HH type I and in HH type II.

the fundic glands of the gastric mucosa was 5.9 % greater ($p < 0.01$) in CNG than in CAG against the background of HH type I. When comparing the results of the morphometric study of the gastric mucosa in patients with CNG against the background of HH, a statistically significant difference was found in such indicators as the thickness of the gastric mucosa ($p < 0.05$), the length of the fundic glands ($p < 0.05$), and the height of the foveolar epithelium of the gastric mucosa ($p < 0.05$), with a significant increase of these indicators in HH type I.

According to the detected changes, it can be assumed that the development of lymphoid follicles in the antral part of the stomach is a response to chronic inflammation. In CNG, as in CAG, mainly diffuse infiltration of the lamina propria of the gastric mucosa was noted. As the activity of the disease increased, an increase in the area of diffuse infiltration was noted. The activity of the inflammatory process was assessed by the composition of the inflammatory infiltrate. Accumulation of lymphocytes, plasma cells, and macrophages in the upper third of the gastric mucosa was characteristic of CNG (Table 4).

Inflammatory leukocyte infiltrate of the gastric mucosa in CAG against the background of HH type I was greater than in the control group by 1.8 times ($p < 0.01$) and in CNG — by 1.7 times ($p < 0.01$), and in HH type II with CNG — by 1.5 times ($p < 0.05$). Special attention was paid to assessing the expressiveness of infiltration by lymphocytes and plasma cells. In CNG against the background of HH type I, lympho-plasmacytic infiltration was observed mainly in the area of the neck of the pyloric glands, the interfoveolar stroma of the ridges. A statistically significant difference in the number of lymphocytes compared to the control group was found in CNG and CAG against the background of HH type I by 1.6 times ($p < 0.01$) and in CNG against the background of HH type II — by 1.5 times ($p < 0.05$).

Macrophages, both in CNG and CAG, were 15 times ($p < 0.01$) higher against the background of HH type I compared to the control group. In CAG and HH type I, inflammatory infiltration was observed, with a predominance of plasma cells (by 8.1 times, $p < 0.01$ compared to the control) in the area of the neck of the pyloric glands and in the interfoveolar stroma of the ridges. The glands, as a rule, were located densely without an inflammatory reaction.

In the control group, there were no neutrophils in the gastric mucosa. In CNG against the background of HH type I, the number of neutrophils was 226.4 mm^2 , which is 1.3 times less than in CAG — 286.3 mm^2 ($p < 0.01$). Against the background of HH type II, the number of neutrophil leukocytes in the gastric mucosa was 231.6 mm^2 .

Thus, when assessing the composition of the inflammatory infiltrate of gastric mucosa in CAG and CNG, it was found that the highest number of cells was observed in CAG against the background of HH type I.

Discussion

According to the literature, pepsin refluxate plays a key role in damaging the basal membrane of the esophageal epithelium as a factor contributing to the expansion of the intercellular space [10]. In case of gastroesophageal reflux, damage to the esophageal mucosa occurs, hydrogen ions penetrate the cell and acidify the intracellular space, triggering immune-mediated inflammatory mechanisms [11].

Histological criteria of esophagitis are an increase in the height of the papillae and the basal layer of the epithelium. The papillae height in esophagitis can reach up to 75.0 % of the epithelial layer, and its increase is primarily due to the release of mediators during inflammation that stimulate the proliferation of fibroblasts, endothelium and smooth muscle cells. An increase in the height of the basal layer indirectly reflects an increase in the proliferation of its cells. The most sensitive but weakly specific histological marker of reflux is reactive changes on the part of the epithelium, characterized by an increase in the height of the basal cell layer by more than 15 % of the epithelial layer thickness or the elongation of the papillae to the upper third of the epithelial layer. These changes reflect an increase in desquamation of the stratified epithelium of the esophageal mucosa [12]. The papillae height increase is noted as a result of the death of the surface layer cells due to the effect of acid reflux [13, 14]. Expansion of the intercellular space is one of the main histological markers of esophageal epithelium damage. Aggressive reflux damages intercellular junction structures, which leads to the expansion of intercellular spaces [10, 15].

Acute inflammation, characterized by the presence of neutrophils and eosinophils, is an extremely specific sign for esophagitis, as well as a significant increase in the content of

Table 4 — Cellular composition of the inflammatory infiltrate of the gastric mucosa against the background of HH, Me (Q25; Q75), mm^2

Composition of infiltrate	Control group (n = 8)	HH type I (n = 20)		HH type II, CNG (n = 7)
		CNG (n = 12)	CAG (n = 8)	
Lymphocytes	2128.8 (2075.4; 2179.0)	3306.7 (3245.0; 3421.6)**	3453.2 (3443.7; 3482.0)**	3251.3 (3246.3; 3301.8)*
Plasma cells	543.0 (539.0; 556.0)	4211.3 (4155.6; 4225.1)**	4390.2 (4347.6; 4425.3)**##	3951.6 (3951.4; 3986.9)*§
Macrophages	51.5 (43.5; 57.0)	741.5 (738.8; 751.4)**	776.5 (774.5; 780.1)**##	732.3 (726.8; 732.4)*§
Neutrophils	0	226.4 (225.1; 234.5)	286.3 (283.4; 288.8)**	231.6 (227.5; 236.6)
Inflammatory leukocyte infiltrate	6258.0 (5656.7; 6515.1)	10525.2 (10328.0; 10606.6)**	11556.3 (11182.1; 11995.8)**#	9445.7 (9095.5; 9493.5)*§

Notes: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$ — statistically significant difference compared to the control group; # — $p < 0.05$; ## — $p < 0.01$ — statistically significant difference in the indicators of patients with CNG and CAG against the background of HH type I; § — $p < 0.05$ — statistically significant difference in the indicators of patients with CNG in HH type I and in HH type II.

intraepithelial lymphocytes in the epithelial layer of the lamina propria of the esophageal mucosa, which are normally present in the basal sections between the epithelial cells. The accumulation of a small number of lymphocytes and plasma cells in the subepithelial parts of the biopsy sections is the norm for the area of the esophageal-gastric junction [16].

The presence of eosinophils in the esophageal mucosa indicates the development of chronic inflammation against the background of HH [17, 18]. Esophagitis is diagnosed by the presence of 1–15 eosinophils and/or neutrophils in most fields of view in the lamina propria of the esophageal mucosa [19]. Pathological changes in the esophageal epithelium occur as a result of the release of toxic products of eosinophil degranulation. Prolonged inflammation with a predominance of eosinophils can also lead to tissue remodeling, which can be characterized by epithelial hyperplasia. Such changes can cause serious complications, including the formation of esophageal strictures [20, 21]. Moreover, it should be taken into account that eosinophils produce substances that affect the motility of the esophagus, causing a slowdown in the esophageal clearance of reflux content and increasing the time of contact with reflux gastric juice, thus contributing to the development of reflux esophagitis. Also, the presence of reflux can contribute to the appearance of eosinophils in the esophageal mucosa [22].

Damage to the vascular bed of the esophageal mucosa by acid refluxate releases vasoactive substances that contribute to the development of edema and the migration of neutrophils and eosinophils to the inflammatory zone. Additionally, the presence of lymphocytes in the esophageal mucosa is explained by the fact that in reflux esophagitis against the background of HH, damage to the esophageal mucosa occurs [23, 24]. The combination of neutrophils, eosinophils, and balloon cells in the esophageal mucosa with elongated papillae in reflux esophagitis is considered a specific marker of the disease [25].

Gastro-biliary reflux plays an important role in the development of Barrett's esophagus and is observed in 2–14 % of patients with gastroesophageal reflux disease [26]. However, reflux is not always a prerequisite for the development of this pathology. Almost 50 % of patients with Barrett's esophagus do not have reflux symptoms, and some studies reported that Barrett's esophagus occurs in 25 % of cases without reflux symptoms. This suggests that reflux symptoms cannot always be used as a predictor for the development of Barrett's esophagus [26].

The most significant factor in the development of cylindrical cell metaplasia is gastroesophageal reflux, which is a concomitant pathology in hiatal hernias. It is known that with acid refluxate, metaplasia of the distal third of the esophagus is more often characterized by the presence of cardiac- or fundic-type epithelium, while with the prevalence of alkaline refluxate, changes in the type of intestinal metaplasia prevail. In their research, Shibli F. et al. note the impact of HH on the development of Barrett's esophagus due to the relationship between Barrett's esophagus and esophageal motility disorders, in particular, with a reduced amplitude of esophageal contractions [27]. A close association between HH and Barrett's esophagus has been previously described in the literature, as well as a correlation of Barrett's esophagus

with HH. Meta-analysis over different years has shown that the presence of HH is associated with an increased risk of developing Barrett's esophagus [28, 29].

It is important to note that HH often coexists with other diseases of the abdominal organs. Gastritis is frequently diagnosed against the background of HH as a result of damage to the integrity of the gastric mucosa. A comprehensive morphological study, which included a quantitative and qualitative analysis of biopsy sections of the antral part of the stomach of patients with HH, has found that the pathological changes were in the form of chronic gastritis without atrophic changes [12].

HH is accompanied by a high degree of activity of the inflammatory process (increased inflammatory infiltration of the esophageal mucosa, increase in the height of the basal layer and papillae, expansion of the intercellular space). The following histological picture is observed in HH: the glands are separated by an infiltrate, where lymphocytes or plasma cells predominate, inflammatory elements of the infiltrate, penetrating through the epithelium into the gland lumen, contribute to glandular atrophy. The morphological picture of atrophic gastritis appears as inflammatory infiltration, reduction of gastric pits, shortening of fundic glands, increase in the height of pits and surface epithelium [30].

According to our data, during the morphometric study of the mucosal infiltrate of the gastric antrum in CNG, inflammatory processes are more often characterized by neutrophilic leukocytes in the composition of the infiltration.

Thus, the morphological study of biopsy sections of the esophageal mucosa remains a highly sensitive, reliable method of evidence-based medicine for the diagnosis of esophagitis against the background of HH. The results of our study showed that microscopic changes in the esophageal mucosa in the form of esophagitis and hyperplastic changes were diagnosed in all patients with HH. Chronic gastritis was diagnosed based on histological data in both HH type I and type II. In the biopsy sections of the gastric mucosa, both CNG and CAG were observed in HH type I, and only CNG — in HH type II. Such differences are explained by the fact that in HH pathological changes in the gastric mucosa develop more often due to its unnatural anatomical location.

Conclusions

1. HH is accompanied by the development of esophagitis, the histological examination of which revealed an increase in the height of the papillae, the basal layer, the expansion of the intercellular space, ballooning degeneration, lymphocytic-neutrophilic and eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa. Morphometrically, the height of the basal layer exceeds the norm by 86.9 % ($p < 0.01$) in HH type I, by 68.8 % ($p < 0.01$) in HH type II, and the papillae height — by 56.7 and 46.6 %, respectively ($p < 0.01$).
2. Barrett's esophagus was histologically diagnosed in 23.5 % of patients with HH type I: in 14.7 % — intestinal metaplasia of the small- and large-intestine type, in 8.8 % — high-grade dysplasia.
3. In HH type I, CNG was diagnosed in 66.7 % of cases, CAG — in 33.3 % of cases, and in HH type II, only CNG was diagnosed in 100 % of cases. According to morphometric studies of the gastric mucosa in CAG and CNG against the

background of HH type I, a significant difference was found in the depth of pits ($p < 0.05$), the length of the fundic glands ($p < 0.05$), the height of the surface epithelium ($p < 0.05$) and the foveolar epithelium ($p < 0.05$). Significant changes between HH type I and type II were diagnosed regarding the thickness of the gastric mucosa ($p < 0.05$). The highest number of cells of the inflammatory infiltrate of the gastric CO was observed in CAG against the background of type I HH ($p < 0.05$).

References

1. Lisovsky M. *Inflammatory conditions of the esophagus: an update. Annals of the New York Academy of Sciences.* 2020. Vol. 1481, No 1. P. 5-10. doi: 10.1111/nyas.14450.
2. *Does hiatal hernia impact gastro-oesophageal reflux-related chronic cough? / O. Truba et al. ERJ Open Research.* 2023. Vol. 9, No 2. P. 00669-2022. doi: 10.1183/23120541.00669-2022.
3. *The pathological conditions and surgical outcomes depending on the degree of hernia in the intra-thoracic stomach / K. Tsuboi et al. Esophagus.* 2023. Vol. 20, No 3. P. 573-580. doi: 10.1007/s10388-022-00979-6.
4. *Current status of surveillance for Barrett's esophagus in Japan and the West / T. Koike et al. DEN open.* 2022. Vol. 2, No 1. P. e94. doi: 10.1002/deo2.94.
5. Fassari A., De Blasi V., Basile M., Perretta S. *Atrial Flutter After Radiofrequency Ablation for Barrett's Esophagus: A Case Report. Am J Case Rep.* 2023. No 24. P. e941264. doi: 10.12659/AJCR.941264.
6. *Gastritis: update on etiological features and histological practical approach / G. Pennelli et al. Pathologica.* 2020. Vol. 112, No 3. P. 153-165. doi: 10.32074/1591-951X-163.
7. Kahrilas P.J., Kim H.C., Pandolfi J.E. *Approaches to the diagnosis and grading of hiatal hernia. Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008. Vol. 22, No 4. P. 601-616. doi: 10.1016/j.bpg.2007.12.007.
8. *Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system / M. Rugge et al. Gut.* 2007. Vol. 56, No 5. P. 631-636. doi: 10.1136/gut.2006.106666.
9. Lowrie D.J. *Histology. Thieme; Illustrated edition, 2020.* 428 p.
10. Gyawali C.P., Sonu I., Becker L., Sarosiek J. *The esophageal mucosal barrier in health and disease: mucosal pathophysiology and protective mechanisms. Annals of the New York Academy of Sciences.* 2020. Vol. 1482, No 1. P. 49-60. doi: 10.1111/nyas.14521.
11. *Gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's esophagus: an overview with an histologic diagnostic approach / L. Mastracci et al. Pathologica.* 2020. Vol. 112, No 3. P. 117-127. doi: 10.32074/1591-951X-162.
12. Fassin M. *The Thin Red Line between Pathological and Physiological Inflammatory Background in the Gastric Mucosa. Dig Dis.* 2022. Vol. 40, No 6. P. 691-692. doi: 10.1159/000521610.
13. Iwamuro M., Urata H., Tanaka T., Okada H. *Application of electron microscopy in gastroenterology. World J Gastrointest Pathophysiology.* 2022. Vol. 13, No 2. P. 41-49. doi: 10.4291/wjgp.v13.i2.41.
14. *Inflammatory and Proliferative Pathway Activation in Human Esophageal Myofibroblasts Treated with Acidic Bile Salts / M. Patankar et al. International Journal of Molecular Sciences.* 2022. Vol. 23, No 18. P. 10371. doi: 10.3390/ijms231810371.
15. *Tight junctions: from molecules to gastrointestinal diseases / A. Moonwiryakit et al. Tissue Barriers.* 2023. Vol. 11, No 2. P. 2077620. doi: 10.1080/21688370.2022.2077620.
16. *Mucosal pathogenesis in gastro-oesophageal reflux disease / A. Ustaoglu et al. Neurogastroenterol Motil.* 2020. Vol. 32, No 12. P. e14022. doi: 10.1111/nmo.14022.
17. Kaurrany M.R., Akil M.A., Punagi A.Q., Parewangi A.M.L. *Clinical profile and characteristics of eosinophilic esophagitis patients presenting with refractory gastroesophageal reflux disease in Makassar, Indonesia. The Pan African Medical Journal.* 2022. No 41. P. 93. doi: 10.11604/pamj.2022.41.93.31341.
18. Muir A., Falk G.W. *Eosinophilic Esophagitis: A Review. JAMA.* 2021. Vol. 326, No 13. P. 1310-1318. doi: 10.1001/jama.2021.14920.
19. *Esophageal Epithelium and Lamina Propria Are Unevenly Involved in Eosinophilic Esophagitis / G. Hiremath et al. Clinical Gastroenterology Hepatology.* 2023. Vol. 21, No 11. P. 2807-2816.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2023.03.014.
20. *Eosinophilic Esophagitis Histologic Scoring System: Correlation with Histologic, Endoscopic, and Symptomatic Disease and Clinical Use / R.G. Alexander et al. Digestive Diseases and Sciences.* 2023. Vol. 68, No 9. P. 3573-3583. doi: 10.1007/s10620-023-08029-6.
21. Zachariah R.A., Goo T., Lee R.H. *Mechanism and Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastrointestinal endoscopy clinics of North America.* 2020. Vol. 30, No 2. P. 209-226. doi: 10.1016/j.giec.2019.12.001.
22. Wong S., Ruzkiewicz A., Holloway R.H., Nguyen N.Q. *Gastro-oesophageal reflux disease and eosinophilic oesophagitis: What is the relationship? World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology.* 2018. Vol. 9, No 3. P. 63-72. doi: 10.4291/wjgp.v9.i3.63.
23. *CD8 T-Cell-Predominant Lymphocytic Esophagitis is One of the Major Patterns of Lymphocytic Inflammation in Gastroesophageal Reflux Disease / R. Moiseff et al. Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 2021. Vol. 145, No 9. P. 1138-1143. doi: 10.5858/arpa.2020-0430-OA.
24. *Lymphocytic Esophagitis: Assessing Risk Factors and Clinical Outcomes / H.B. Zaver et al. Digestive Diseases and Sciences.* 2021. Vol. 66, No 11. P. 3976-3984. doi: 10.1007/s10620-020-06706-4.
25. Alkhowaiter S. *Eosinophilic esophagitis. Saudi Medical Journal.* 2023. Vol. 44, No 7. P. 640-646. doi: 10.15537/smj.2023.44.7.20220812.
26. Eusebi L.H., Cirotta G.G., Zagari R.M., Ford A.C. *Global prevalence of Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis. Gut.* 2021. Vol. 70, No 3. P. 456-463. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321365.
27. *Esophageal Hypocontractile Disorders and Hiatal Hernia Size Are Predictors for Long Segment Barrett's Esophagus / F. Shibli et al. J Neurogastroenterol Motil.* 2023. Vol. 29, No 1. P. 31-37. doi: 10.5056/jnm21255.
28. Andrici J., Tio M., Cox M.R., Eslick G.D. *Hiatal hernia and the risk of Barrett's esophagus. J Gastroenterol Hepatol.* 2013. Vol. 28, No 3. P. 415-431. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07199.x.
29. *Hiatal Hernia Associated with Higher Odds of Dysplasia in Patients with Barrett's Esophagus / J.Y. Kwon et al. Dig Dis Sci.* 2021. Vol. 66, No 8. P. 2717-2723. doi: 10.1007/s10620-020-06559-x.
30. *Morphometric features of gastric mucosa in atrophic gastritis: A different pattern between corpus and antrum / X.M. Lin et al. Medicine (Baltimore).* 2023. Vol. 102, No 14. P. e33480. doi: 10.1097/MD.00000000000033480.

Received 01.08.2024

Revised 12.08.2024

Accepted 21.08.2024 ■

Information about authors

Oleksandr Babii, MD, DSc, PhD, Chief Researcher, Head of the Department of Surgery of Digestive Organs, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: Aleksandr_babiy@ukr.net; phone: +380 (67) 902-00-42, +380 (56) 227-05-59; <https://orcid.org/0000-0001-7482-684X>

Boris Shevchenko, MD, DSc, PhD, Professor, Chief Researcher, Department of Surgery of Digestive Organs, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medicine Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: shebef1945@gmail.com; phone: +380 (50) 362-95-95, +380 (56) 227-05-59; <https://orcid.org/0000-0001-9253-4883>

Yurii Gaidar, MD, DSc, PhD, Head of the Pathomorphology Laboratory, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: yuriigaidar14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8284-0908>

Nataliya Prolom, PhD in Medicine, Head of the Department of Miniinvasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, Senior Research Fellow at the Department of Surgery of Digestive Organs, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: prolom1978@gmail.com; phone: +380 (67) 284-11-07; <https://orcid.org/0000-0001-8134-8735>

Daria Milostyva, PhD in Agricultural Sciences, Senior Researcher at the Pathomorphology Laboratory, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: mylostivad@i.ua; phone: +380 (97) 246-06-39; <https://orcid.org/0000-0002-3609-776X>

Oksana Petishko, Research Fellow at the Department of Scientific-Organizational, Methodological Work and Information Technologies, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko_oksana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work is performed in accordance with the research plan of the Department of Digestive Surgery "To study anatomical and topographic and functional disorders of the physiological cardia taking into account factors related to the consequences of military actions, to improve methods of their diagnosis and techniques of endolaparoscopic correction in hiatal hernias and in esophageal achalasia" (state registration number 0123U100351).

Informed consent. All patients signed an informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. Babii O.M. — concept and design of research, writing the article; Shevchenko B.F. — text editing; Gaidar Yu.A. — histological examinations; Prolom N.V. — endoscopic examinations and biopsies; Milostyva D.F. — collection and processing of material, writing the article; Petishko O.P. — statistical processing.

Бабій О.М., Шевченко Б.Ф., Гайдар Ю.А., Пролом Н.В., Милостива Д.Ф., Петішко О.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Гістологічні зміни слизової оболонки стравоходу та шлунка при грижах стравохідного отвору діафрагми

Резюме. Актуальність. Морфологічні зміни слизової оболонки (СО) стравоходу залежать від тривалості перебігу рефлюкс-езофагіту. При грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) I типу морфологічні зміни виражені, простежується перехід патологічного процесу від запалення до метаплазії/дисплазії, тоді як при ГСОД II типу зміни СО стравоходу мало виражені. Також супутньою патологією є наявність запалення СО шлунка, що впливає на етапність і строки лікування.

Мета: дослідити гістологічні та морфометричні відмінності СО стравоходу та шлунка залежно від типу ГСОД. **Матеріали та методи.** Дослідження проводили на біопсійному матеріалі СО стравоходу та шлунка у хворих на ГСОД ($n = 34$), яких було розподілено залежно від її типу: I тип — аксіальна ГСОД ($n = 24$) та II тип — параезофагеальна ГСОД ($n = 10$). Для вивчення гістологічної структури за допомогою ротаційного мікроскопа РМ60-ЕКА отримували біоптати товщиною 5–7 мкм і проводили забарвлення гематоксилін-еозином. Щоб оцінити морфометричні дані, зрізи фотографували з використанням люмінесцентного мікроскопа XSZ-21 (Україна) та вимірювали за допомогою програмного забезпечення Image J.45S (США).

Результати. Морфологічне дослідження показало, що розвиток патологічних змін у слизовій оболонці стравоходу на фоні ГСОД I типу супроводжувався збільшенням висоти базального шару в 62,5 % випадків, висоти сосочків — у 66,7 %, розширенням міжклітинного простору — у 83,3 %, наявністю еозинофілів в інфільтраті — у 20,8 %, лімфоплазмозитарною запальною інфільтрацією — у 75,0 % (при ГСОД II типу — у 70,0 %), балонною дегенерацією — у 33,3 % (при ГСОД II типу — у 50,0 %

випадків). Стравохід Барретта спостерігався в 23,5 % пацієнтів із ГСОД I типу: 14,7 % із них мали кишкову метаплазію за тонко- та товстокишковим типом, 8,8 % — дисплазію високого ступеня. При ГСОД I типу хронічний неатрофічний гастрит (ХНГ) діагностовано в 66,7 % випадків, хронічний атрофічний гастрит (ХАГ) — у 33,3 %, а при ГСОД II типу в усіх випадках спостерігався ХНГ. За даними морфометричних досліджень СО шлунка, при ХАГ та ХНГ на тлі ГСОД I типу встановлено вірогідну різницю за глибиною ямок ($p < 0,05$), довжиною фундальних залоз ($p < 0,05$), висотою поверхневого ($p < 0,05$) і ямкового епітелію ($p < 0,05$). Вірогідні зміни між ГСОД I та II типу виявлено щодо товщини СО шлунка ($p < 0,05$). Найбільшу кількість клітин запального інфільтрату СО шлунка спостерігали при ХАГ на тлі ГСОД I типу ($p < 0,05$). **Висновки.** ГСОД супроводжується розвитком езофагіту, при гістологічному дослідженні якого виявлено збільшення висоти сосочків, базального шару, розширення міжклітинного простору, балонну дегенерацію, лімфоцитарно-нейтрофільну й еозинофільну інфільтрацію СО стравоходу. Морфометрично висота базального шару при ГСОД I типу перевищує норму на 86,9 % ($p < 0,01$), при ГСОД II типу — на 68,8 % ($p < 0,01$), а висота сосочків — відповідно на 56,7 і 46,6 % ($p < 0,01$). Стравохід Барретта гістологічно діагностовано в 23,5 % хворих із ГСОД I типу. При ГСОД I типу ХНГ виявлено в 66,7 % випадків, ХАГ — у 33,3 %, а при ГСОД II типу всі пацієнти мали ХНГ.

Ключові слова: грижа стравохідного отвору діафрагми; слизова оболонка стравоходу; слизова оболонка шлунка; гістологічний та морфометричний аналіз

Waseem Ahmed El Katib¹, Nasser Madhlom Meazher¹, Afrah Hasan Jaddoa²,
Abdul Rahman Kadhim Abdul Razaq², Alaa Jumaah Manji Nasrawi¹

¹ Faculty of Medicine, University of Kufa, Iraq

² Al Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq

Impact of abdominal drainage on outcomes after uncomplicated laparoscopic cholecystectomy: a comparative clinical study

Abstract. Background. The most common laparoscopic procedure worldwide is laparoscopic cholecystectomy (LC), which has become the gold standard in the treatment of symptomatic calculous and acalculous cholecystitis. However, there is still considerable disagreement about the effectiveness of regular drainage after LC in reducing postoperative morbidity. **Materials and methods.** This cross-sectional study was conducted on 200 randomly selected patients. Out of 200, 100 were chosen with a drain (group A) and 100 with no drain (group B). The same antibiotics were given to both groups postoperatively. Every patient has undergone LC using the standard four-port method. The post-surgical complications were noted and compared. **Results.** The results of this study showed that there was a statistically significant difference between group A and B in terms of length of hospital stay ($P = 0.000$), with group A length of stay being more extended. Nausea and vomiting were slightly more often in group A than in group B ($P = 0.482, 0.153$). Regarding abdominal pain, the distribution is as follows: 48.8 % in group A and 51.2 % in group B. For the moderate level of discomfort, it was recorded in 44.4 % of patients in group B and in 55.6 % of group A ($P = 0.462$). The current study also showed that using a drain significantly affected shoulder symptoms, which were more frequent in group B ($P = 0.000$). Regarding port site infection, there was no significant difference between two groups ($P = 0.234$). Finally, no patients developed deep vein thrombosis or postoperative ileus. **Conclusions.** In this study, there is no practical benefit from routine subhepatic drain insertion during laparoscopic cholecystectomy. **Keywords:** cholecystectomy; drain; cholecystitis; laparoscopy

Introduction

The most common laparoscopic procedure worldwide is laparoscopic cholecystectomy (LC), which has become the gold standard in treating symptomatic calculous and acalculous cholecystitis [1]. LC offers many benefits, including a smaller wound, fewer postoperative breathing problems, faster recovery, and shorter hospital stays [2].

Surgical drains are frequently used in abdominal surgeries for therapeutic reasons, such as monitoring the drainage of abdominal effusion to prevent bleeding or the development of intra-abdominal abscesses and to remove debris; however, their use is linked to higher rates of wound infection and more postoperative abdominal pain [3, 4].

It has long been common practice to routinely drain the abdominal cavity after various surgical procedures [5]. Since LC is one of the most popular abdominal surgical procedures, the problem of drainage has usually been considered less critical. However, regular drainage after LC has become a controversial issue. Most surgeons hope to prevent the de-

velopment of intra-abdominal abscesses by eliminating debris and clots through the proactive placement of drains and the timely detection of various postoperative problems [6]. A recent Cochrane Database systematic review failed to provide evidence for the use of drains in laparoscopic cholecystectomy, suggesting that there is no convincing evidence for the benefit of drains in elective laparoscopic cholecystectomy [7].

The purpose of the study was to evaluate the advantages and disadvantages of routine abdominal drainage and compares the results of subhepatic drainage versus no drainage after an uncomplicated LC.

Materials and methods

This is a cross-sectional study conducted in Al-Najaf hospitals in Iraq from January 1, 2022, to July 30, 2022, in which 200 patients were randomly selected according to the criteria listed below. Out of 200, 100 were chosen for drain (group A) and 100 for no drain (group B). A tube drain was inserted in LC in sub-hepatic group A. The same antibio-

tics were given to both groups postoperatively. Every patient has undergone LC by the standard four-port method. The post-surgical complications were noted and compared.

Subjects were observed for postoperative morbidity in the form of pain incidence and severity; shoulder tip pain; wound infection; duration of postoperative hospital stays; postoperative nausea and vomiting; DVT; post-operative mortality; postoperative ileus.

Inclusion criteria: symptomatic cholelithiasis; acalculous cholecystitis; gallbladder polyps smaller than one centimeter in diameter.

Exclusion criteria: GB polyp greater than 1 cm; cholelithiasis with choledocholithiasis with jaundice; acute pancreatitis; carcinoma of GB; pyogenic mucocele GB; cholecystohepatic duct; anomalies of GB; patients who experienced severe consequences, such as damage to the bile ducts and significant bleeding; pregnant women; patients who had undergone higher laparotomy, other abdominal surgery, or conversion to laparotomy were also excluded.

Patients were counseled about the advantages and disadvantages of subhepatic drainage or no drainage, and written informed consent was obtained.

Anesthesia and surgery. A pre-anesthetic check-up was done on every patient subjected to LC. Standard vital signs such as ECG, noninvasive blood pressure measurement, and pulse oximetry were checked before drug administration. All patients underwent surgery while unconscious. When anesthesia was induced, 1 g of ceftriaxone was administered intravenously for antibiotic prophylaxis; the dose was repeated once 12 hours later. A 10-mm port was inserted through the umbilicus as part of the regular four-port operation LC, and a pneumoperitoneum was created by inflating CO₂ with a Veress needle 18.

Two 5-mm ports were placed in the subcostal region, and another 10-mm port was placed below the xiphoid process. During the development of pneumoperitoneum, intraabdominal pressure, gas volume, and gas flow rate were monitored.

The drain was removed 24 to 48 hours after surgery without bile or blood. If there was a rupture of the gallbladder and stone leakage, an attempt was made to remove the stones as much as possible, and the subhepatic area was irrigated and wholly aspirated. Drains (if present) were removed if the discharge was less than 20 ml in the previous 24 hours using one of the 5-mm orifices.

A numerical rating scale (Fig. 1) was used to determine the degree of pain. During the first 24 hours, an intramuscular injection of 75 mg of diclofenac was administered every 12 hours. In the following 24 hours, diclofenac 50 mg orally was administered every 8 hours. Nausea and vomiting were assessed by asking the patients to answer yes or no.

Data were entered, managed, and analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences version 27, Microsoft Excel software, and EpiCalc 2000 software. Descriptive statistics are presented as frequencies, percentages, mean, and standard deviation according to the variable type. Cross-tabulation was used to assess the correlation between groups A and B, and independent sample T-test and chi-square were used to determine the significance comparison between A and B groups. Finally, results and findings are presented in tables and figures with an explanatory paragraph for each using Microsoft Office Word software 2019.

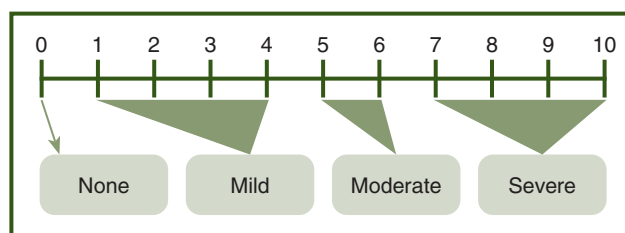


Figure 1 — Numerical rating scale for pain [8]

Pain that is evident but has little impact on daily functioning is referred to as mild pain intensity. Pain classified as moderate occurs when it begins to impair some aspects of functioning, such as mood, socializing, and sleep, but it does not significantly interfere with various activities. Severe pain intensity is defined as pain that significantly interferes with a broad variety of activities and has taken on major importance in the patient's life [8].

Results

Table 1 — Mean and standard deviation for age distribution in group A and B

	Group	N	Mean	Std Deviation	P value
Age, years	A	100	38.76	13.4	0.358
	B	100	40.56	14.2	

Table 2 — Gender distribution in group A and B

			Group		Total	P value
			A	B		
Gender	female	Count	76	82	158	0.289
		%	48.1	51.9	100.0	
	male	Count	24	18	42	
		%	57.1	42.9	100.0	
Total	Count	100	100	200		
	%	50.0	50.0	100.0		

Table 3 — Relationship between groups A and B and abdominal pain

			Group		Total	P value
			A	B		
Pain	mild	Count	80	84	164	0.462
		%	48.8	51.2	100.0	
	moderate	Count	20	16	36	
		%	55.6	44.4	100.0	
Total	Count	100	100	200		
	%	50.0	50.0	100.0		

Table 4 — Relationship between groups A and B and shoulder tip pain

			Group		Total	P value
			A	B		
Shoulder tip pain	no	Count	86	64	150	0.000
		%	57.3	42.7	100.0	
	yes	Count	14	36	50	
		%	28.0	72.0	100.0	
Total	Count	100	100	200		
	%	50.0	50.0	100.0		

Table 5 — Relationship between groups A and B and vomiting

			Group		Total	P value
			A	B		
Vomiting	no	Count	78	82	160	0.482
		%	48.8	51.2	100.0	
	yes	Count	22	18	40	
		%	55.0	45.0	100.0	
Total	Count	100	100	200		
	%	50.0	50.0	100.0		

Table 6 — Relationship between groups A and B and nausea

			Group		Total	P value
			A	B		
Nausea	no	Count	62	52	114	0.153
		%	54.4	45.6	100.0	
	yes	Count	38	48	86	
		%	44.2	55.8	100.0	
Total	Count	100	100	200		
	%	50.0	50.0	100.0		

Table 7 — Relationship between groups A and B and port site infection

			Group		Total	P value
			A	B		
Port site infection	no	Count	92	96	188	0.234
		%	48.9	51.1	100.0	
	yes	Count	8	4	12	
		%	66.7	33.3	100.0	
Total	Count	100	100	200		
	%	50.0	50.0	100.0		

Table 8 — Relationship between groups A and B and hospital stay

	Group	N	Mean	Std Deviation	P value
Hospital stays, days	A	100	1.32	0.617	0.000
	B	100	1.02	0.140	

Discussion

The gold standard for the treatment of cholelithiasis is laparoscopic cholecystectomy. Compared with open surgery, it has several advantages, including faster recovery times, shorter hospital stays, better postoperative outcomes, and fewer complications. For a long time, routine drainage was a component of cholecystectomy. However, numerous studies have found little evidence to support drainage after laparoscopic cholecystectomy. However, there is still no clear evidence for this procedure. Therefore, 200 patients in Iraq were included in the current cross-sectional study, which included two groups, A and B.

The results of this study showed that there was a statistically significant ($P = 0.000$) difference between group A and group B in terms of length of hospital stay, with

group A length of stay being longer (mean \pm SD = (1.320 ± 0.617) days), than that of no drain group (mean \pm SD = (1.020 ± 0.140) days). Similar results were also reported by Nagpal A. et al. (2011), who found that the mean hospital stay was longer in group A than in group B. Other conducted studies of a similar nature found that drains prolonged hospital stays [9–11]. Another study found that the length of hospital stay was longer in the group with drains than in the group without drains, suggesting that using drains prolongs the time between admission and discharge [12].

Some patients (10 patients) in group A developed drain site infections. Similar results are reported in a study that advises against placing a drain during laparoscopic cholecystectomy due to the increased risk of infection [13].

The current study also showed that using a drain significantly affected shoulder symptoms, which were more frequent in group B, P value is 0.000. Other studies, which found no statistically significant difference in the incidence of shoulder tip discomfort with the use of a drain, complement these findings [14, 15].

Another important finding of the study was that patients in group A suffered from nausea and vomiting slightly more often than patients in group B. However, these differences were insignificant ($P = 0.482, 0.153$, respectively). Previous studies reported similar results and found no statistically significant difference between the incidence of nausea and vomiting in the postoperative period with drain usage and without drains [14, 15].

Regarding abdominal pain, in our study, there was no significant difference between the two groups. A total of 48.8 % of patients in group A and 51.2 % in group B reported mild pain. For the moderate level of discomfort, 44.4 % of the patients in group B and 55.6 % of the patients in group A have moderate pain ($P = 0.462$). A study found that routine drain placement after laparoscopic cholecystectomy not only prolongs the length of postoperative hospital stay but also causes pain or discomfort at the drain site [10].

In addition, in the current study, there was no statistically significant difference in postoperative ileus incidence between patients in group A and group B, as none of the patients included in this study developed postoperative ileus.

Regarding port site infection, there was no significant difference between the two groups ($P = 0.234$).

Finally, no one of the patients included in this study develops DVT.

Conclusions

In this study, routine subhepatic drain insertion during cholecystectomy, which was performed laparoscopically, had no practical benefit. It had no beneficial effects on postoperative nausea, vomiting, or relief of postoperative abdominal pain. On the other hand, it prolongs hospital stay, hurts, and makes the drainage site uncomfortable.

Recommendations

Routine use of drains in laparoscopic cholecystectomy is not recommended.

It should be used only in complicated cases as an eye of the surgeon inside the peritoneal cavity.

Further studies with a larger sample size are needed.

References

1. Alli VV, et al. Nineteen-year trends in incidence and indications for laparoscopic cholecystectomy: The NY State experience. *Surg. Endosc.* 2017;31:1651-1658.
2. Keus F, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Open, small-incision, or laparoscopic cholecystectomy for patients with symptomatic cholelithiasis. An overview of Cochrane Hepato-Biliary Group reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. CD008318.
3. Bugiantella W, et al. To drain or not to drain elective uncomplicated laparoscopic cholecystectomy? A systematic review and meta-analysis. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2014;21:787-794.
4. Picchio M, et al. Meta-analysis of drainage versus no drainage after laparoscopic cholecystectomy. *J.S.L.S.* 2014;18:e2014.00242.
5. Park JS, Kim JH, Kim JK, et al. The role of abdominal drainage in preventing intra-abdominal complications after laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a prospective randomized trial. *Surg Endosc.* 2015;29:453-7.
6. Kim EY, Lee SH, Lee JS, et al. Is routine drain insertion after laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis beneficial? A multicenter, prospective randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22:551-7.
7. Nagpal A, Goyal S, Abbey L, Singh A. Drainage in cholecystectomy: Required or not? A Comparative Randomized Study in Northern Indian Subjects. *World Journal of Laparoscopic Surgery.* 2012;5:63-66.
8. Jensen MP. *Hypnosis for Chronic Pain Management.* Oxford University Press. 2011. Available from: http://books.google.ie/books?id=g49pAgAAQBAJ&pg=PA231&dq=Mark+P.+Jensen+Hypnosis+for+Chronic+Pain+Management:+Self-Report+Measures+Assessing+Pain,+Pain-Related+Beliefs+and+Coping,+and+Clinical+Success.+Copyright+%C2%A9+2011+by+Oxford+University+Press&hl=&cd=1&source=gbs_api.
9. Rathi PK, Abdul Razaque Shaikh, Nandlal Kella, Rasool Bux Behan. *Laparoscopic Cholecystectomy without Drain in Selected Cases.* *JLUMHS.* 2011;10:23-26.
10. Ishikawa K, Matsumata T, Kishihara F, Fukuyama Y, Masuda H, Kitano S. *Laparoscopic cholecystectomy with and without abdominal prophylactic drainage.* *Digestive Endoscopy.* 2011;23:153-156.
11. Gouda El-labban, Emad Hokkam, Mohamed El-labban, Ali Saber, Khaled Heissam, Soliman El-Kammash. *Laparoscopic elective cholecystectomy with and without drain: A controlled randomised trial.* *J Minim Access Surg.* 2012;8:90-92.
12. Halim A, Ahmad I, Iqbal J, Khan Z. *Role of drain in laparoscopic cholecystectomy.* *J. Med. Sci. (Peshawar, Print).* 2011;19:49-53.
13. Gurusamy KS, Samraj K, Muller P, Davidson BR. *Routine abdominal drainage for uncomplicated laparoscopic international cholecystectomy.* *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007. Is. 4. CD006004.
14. Picchio M, De Angelis F, Zazza S, Di Filippo A, Mancini R, et al. *Drain after elective laparoscopic cholecystectomy. A randomized multicentre controlled trial.* *Surg Endosc.* 2012;26:2817-22.
15. Hawasli A, Brown E. *The effect of drains in laparoscopic cholecystectomy.* *J Laparoendosc Surg.* 1994;4:393-8.

Received 17.06.2024

Revised 20.07.2024

Accepted 15.08.2024 ■

Information about authors

Waseem Ahmed El Katib, Assistant Professor, Department of Surgery, University of Kufa, Faculty of Medicine, Iraq; <https://orcid.org/0009-0003-6376-6281>
 Nasser Madhlom Meazher, Assistant Professor, Department of Surgery, University of Kufa, Faculty of Medicine, Iraq; <https://orcid.org/0000-0001-5040-8977>
 Afrah Hasan Jaddoa, Senior General Surgeon, Al Najaf Health Directorate, Iraq; <https://orcid.org/0000-0003-0597-929X>
 Abdul Rahman Kadhim Abdul Razaq, Senior Anesthesia, Al Najaf Health Directorate, Iraq; <https://orcid.org/0000-0002-5623-1858>
 Alaa Jumaah Nasrawi, Professor of Pediatrics, Department of Pediatrics, University of Kufa, Faculty of Medicine, Najaf, Iraq; e-mail: alaa.j.nasrawi@uokufa.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0002-7638-2055>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. Waseem Ahmed El Katib, Nasser Madhlom Meazher — study design; Afrah Hasan Jaddoa — data collection; Abdul Rahman Kadhim Abdul Razaq — paper review, final editing; Alaa Jumaah Manji Nasrawi — data analysis and paper writing.

Waseem Ahmed El Katib¹, Nasser Madhlom Meazher¹, Afrah Hasan Jaddoa²,
 Abdul Rahman Kadhim Abdul Razaq², Alaa Jumaah Manji Nasrawi¹

¹ Faculty of Medicine, University of Kufa, Iraq

² Al Najaf Health Directorate, Najaf, Iraq

Вплив дренивання черевної порожнини на результати після неускладненої лапароскопічної холецистектомії: порівняльне клінічне дослідження

Резюме. Актуальність. Найпоширенішою лапароскопічною процедурою в усьому світі є лапароскопічна холецистектомія (ЛХ), яка стала золотим стандартом у лікуванні симптоматичного калькульозного й акалькульозного холециститу. Проте все ще існують значні розбіжності щодо ефективності регулярного дренивання після ЛХ у зниженні післяопераційної захворюваності. **Матеріали та методи.** Це перехресне дослідження було проведено за участю 200 випадково відібраних пацієнтів: 100 виконували дренивання (група А) і 100 — ні (група Б). Обидві групи після операції приймали однакові антибіотики. Кожен пацієнт пройшов ЛХ за стандартним чотирипортовим методом. Післяопераційні ускладнення були відзначені та порівняні. **Результати.** Результати цього дослідження показали статистично значущу різницю між групами А та Б щодо тривалості перебування в стаціонарі (P = 0,000), при цьому довшою вона була в

групі А. Нудота й блювання зустрічалися дещо частіше в групі А, ніж у групі Б (P = 0,482; 0,153). Що стосується абдомінального болю, то розподіл наступний: 48,8 % у групі А та 51,2 % у групі Б. Помірний рівень дискомфорту зафіксований у 55,6 % пацієнтів групи А і 44,4 % групи Б (P = 0,462). Поточне дослідження також показало, що використання дренажу значно вплинуло на біль у плечі, який був більш частим у групі Б (P = 0,000). Що стосується інфікування в місці встановлення порту, то між двома групами не було істотної різниці (P = 0,234). Нарешті, у жодного пацієнта не розвинулися тромбоз глибоких вен або післяопераційна кишкова непрохідність. **Висновки.** У цьому дослідженні не виявлено практичної користі від звичайного введення підпечінкової дренажу під час лапароскопічної холецистектомії. **Ключові слова:** холецистектомія; дренаж; холецистит; лапароскопія

UDC 616.36-06:616.37-003.4-056.7]-053.2-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.3.2024.625>

Yu.G. Tsyunchyk¹, I.M. Shevchenko², A.V. Tsyunchyk³, G.F. Stepanov¹

¹ Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

² Scientific-Research Institute of Translational Medicine, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

³ Brookdale University Hospital Center, Brooklyn, New York, USA

Transient elastography, ultrasound imaging and liver enzymes in diagnosis of cystic fibrosis-related liver disease in children

Abstract. Background. Liver disease is responsible for relevant morbidity and mortality in children with cystic fibrosis. We aimed to assess the predictive value of a combination of transient elastography, ultrasound imaging and serum liver enzymes for diagnosis of cystic fibrosis-related liver disease. **Materials and methods.** A total of 108 children aged 0–17 years with cystic fibrosis were examined. The fibrosis stage was determined using transient elastography. The activity of enzymes (alanine transaminase, aspartate transaminase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, lactate dehydrogenase-5), ultrasound parameters of the liver at different stages of liver fibrosis have been investigated. **Results.** Liver fibrosis of varying severity (F1-F4) was detected in 29.6 % of patients with cystic fibrosis. Liver cirrhosis was observed in 14.8 % of children with cystic fibrosis. The association between an elevated activity of alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, lactate dehydrogenase-5, an enlargement of the left lobe of the liver and the degree of fibrosis F1-F4 was found. Moreover, a significant increase in the size of the left lobe corresponded to a higher degree of fibrosis. A reverse correlation was detected between the k coefficient (the ratio of the sizes of the right and left lobes of the liver) and the degree of fibrosis, with a greater degree of fibrosis corresponding to a lower value of this parameter. The maximum enlargement of the left lobe of the liver, the lowest value of the k coefficient, and the dilation of the portal and splenic veins were observed in patients with liver cirrhosis. **Conclusions.** The transient elastography, changing of ultrasound liver parameters with elevated activity of the alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, lactate dehydrogenase-5 could be used for early diagnosis of cystic fibrosis-related liver disease.

Keywords: cystic fibrosis-related liver disease; transient elastography; ultrasound imaging

Introduction

Cystic fibrosis (CF) is the most common monogenic autosomal recessive metabolic disorder among people of European descent. It is characterized by a progressive course, disruption of vital functions, early development of complications, premature disability, and a high mortality rate [1]. An increased lifespan of CF patients contributes to the development of severe pathology of hepatobiliary system [2, 3]. Liver disease is responsible for relevant morbidity and mortality in children with CF [2–5]. Literature reports indicate a high frequency of liver involvement in CF (ranging from 20 to 80 %) with a characteristic asymptomatic course [5, 6]. It is

known that clinical manifestations of cystic fibrosis-related liver disease (CFLD) occurred in the stage of established cirrhosis, indicating the late diagnosis [4, 7]. There is a suggestion about a correlation between hepatomegaly and the severity of histological changes in the liver, and about the high frequency of CFLD in males; there are differing opinions regarding the association of liver involvement and CF gene mutations [5–8]. From this perspective, it is essential to assess the characteristics of hepatobiliary system involvement in CF and to find the criteria for early diagnosis of CFLD. The need for such research is supported by several authors [1, 8–14].

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Циунчик Юлія Геннадіївна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра сімейної медицини та поліклінічної терапії, Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок, 2, м. Одеса, 65082, Україна; e-mail: tsyunchyk@yahoo.com; тел.: +380 (50) 333-58-88

For correspondence: Yulija G. Tsyunchyk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Family Medicine and Polyclinic Therapy, Odessa National Medical University, Valikhovskiy Lane, 2, Odessa, 65082, Ukraine; e-mail: tsyunchyk@yahoo.com; phone: +380 (50) 333-58-88

Full list of authors' information is available at the end of the article.

The purpose of the study was to assess the predictive value of a combination of transient elastography, ultrasound imaging and serum liver enzymes for diagnosis of CFLD.

Materials and methods

An observational study with collecting of longitudinal data from 108 children with CF attending the Cystic Fibrosis Center within the Regional Children's Clinical Hospital (Odesa, Ukraine) between 2010 and 2020 was performed. Inclusion criteria for the study were: CF diagnosis; age 0 to 17 years; absence of other chronic comorbidities; informed consent from both parents and the child for participation in the research. Exclusion criteria were as follows: severe congenital or acquired comorbidities; lack of consent from parents and/or the child for participation in the study.

Patient involvement. Patients and their families (parents or caregivers) were involved in the planning and conducting a survey. They were intimately involved in the setting of priority issues, defining research questions, outcome measures, and design. Patient partners (parents or caregivers) promoted the study to the target audience and played the key role in the recruitment effort. They were central to dissemination of the baseline information about the survey, which helped motivate patients and community during and beyond the study. Finally, they reviewed and confirmed the results and conclusions.

Patients attended the CF center at least once a year where they had a traditional clinical examination. All patients had genetic testing for the disease regarding CFTR mutation.

The hepatic status was evaluated in all patients, including biochemical measurements (alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT), and lactate dehydrogenase-5 (LDH-5)), abdominal ultrasonography and transient elastography on the FibroScan® 502 (Echosens, Paris, France). Elastography allowed for a quantitative assessment of liver stiffness in kilopascals (kPa) and determination of the fibrosis stage according to the METAVIR scale: liver stiffness ≤ 5.8 kPa corresponded to absence of fibrosis (F0), 5.9–7.0 kPa — F1 fibrosis, 7.1–9.4 kPa — F2 fibrosis, 9.5–12.5 kPa — F3 fibrosis, > 12.5 kPa — F4 fibrosis, or liver

cirrhosis [15, 16]. Liver biopsy was not performed due to its invasiveness and the high risk of complications. The diagnosis of CFLD relied on classical criteria: if two or more categories were present including abnormal liver function tests (increase of ALT, AST, GGT above upper limits in at least three consecutive determinations over 12 months after excluding other causes), abnormal physical examination (hepatomegaly, splenomegaly confirmed by ultrasonography), ultrasonographic evidence of liver involvement or portal hypertension, or biliary abnormalities [8].

Statistical data analysis was conducted using the software package Statistica 10 (StatSoft Inc., USA) and the online calculator SISA (Simple Interactive Statistical Analysis). To test statistical hypotheses regarding differences in relative frequencies in independent samples, odds ratios and the achieved level of significance (p) were calculated. Differences were considered non-random when the probability was $p < 0.05$. The biases from ignoring the frequency-matched design in the analysis are relatively small and similar in magnitude to those seen on conditional analyses. A conditional logistic regression sensitivity analysis was performed using the frequency-matched sets.

Results

From 2010 to 2020, 108 children aged 0–17 with CF were examined. General clinical examination revealed hepatomegaly, with the liver enlarged by 1 to 5 cm below the costal margin in 98 patients (90.7%). In 32 cases (29.6%), the liver was firm in consistency and painless, while in 10 (9.3%), it had an uneven, nodular surface. Enlargement of the spleen from 1 to 7 cm was observed in 8 children (7.4%). On ultrasound examination, most patients (88.9%) exhibited heterogeneous acoustic structure of the liver. Clinical manifestations of CFLD were characterized by a mild and latent course, and the results of routine hematological and biochemical studies were not informative for specifying pathological changes in the liver parenchyma. Diagnosis of structural abnormalities was only possible through modern visualization methods. The distribution of CF children by the severity of liver fibrosis according to transient elastography

Table 1 — Epidemiological characteristics of patients with CFLD, fibrosis F1–3, cirrhosis F4 and without CFLD in a cohort of children with CF

	Total (n = 108)	No CFLD (n = 76)	CFLD, F1–3 (n = 16)	CFLD, F4 (n = 16)
Sex				
Male	58 (53.7)	34 (44.7)	10 (62.5)*	14 (87.5)**
Female	50 (46.3)	42 (55.3)	6 (37.5)	2 (12.5)
Age group, years				
0–3	20 (18.5)	18 (23.7)	2 (12.5)	0 (0.0)
4–6	34 (31.5)	24 (31.6)	6 (37.5)	4 (25.0)
7–9	30 (27.8)	20 (26.3)	4 (25.0)	6 (37.5)
10–17	24 (22.2)	14 (18.4)	4 (25.0)	6 (37.5)
ΔF508 mutation in genotype				
Homozygote Δ F508	60 (55.6)	34 (44.7)	11 (68.8)*	15 (93.8)**
Heterozygote Δ F508	34 (31.5)	30 (39.5)	4 (25.0)	0 (0.0)
Other CFTR mutation	14 (12.9)	12 (15.8)	1 (6.2)	1 (6.2)

Notes: here and in the Table 2: data are presented as n (%); * — significant difference between patients without CFLD and with CFLD, fibrosis F1–3 ($p < 0.05$), ** — significant difference between patients with CFLD, fibrosis F1–3, and with CFLD, cirrhosis F4 ($p < 0.05$).

(FibroScan, Echosens, France) was as follows: F0 (absence of fibrosis) — 76 patients (70.4 %), F1 (minimal fibrosis) — 3 children (2.8 %), F2 (moderate fibrosis) — 5 children (4.6 %), F3 (severe fibrosis) — 8 children (7.4 %), F4 (liver cirrhosis) — 16 patients (14.8 %).

We compare three groups of patients: without CFLD, with CFLD, fibrosis F1–3, and with CFLD, cirrhosis F4. The comparison of epidemiological characteristics of patients are shown in the Table 1.

No difference in age ($p \geq 0.05$) was shown between patients with and without CFLD. However, there were significant differences in sex category and CFTR mutations (homozygote $\Delta F508$) between CFLD and non-CFLD patients.

When categorizing CF patients by age, a trend to CFLD worsening with increasing life expectancy was observed. Among children aged 0 to 3 years, CFLD was noted in 10 % (95% confidence interval (CI) 3.14–23.14 %), 4 to 6 years — in 29.41 % (95% CI 13.74–44.25 %), 7 to 9 years in 33.33 % (95% CI 16.17–49.82 %), and among those aged 10 to 17 years — in 41.67 % (95% CI 22.25–61.74 %). Given the progressive natural history of liver fibrosis, age is an important risk factor for CFLD.

A significant predominance of males among CF patients with CFLD was found: fibrosis (F1–F4) was detected in 41.38 % of boys (95% CI 29.29–54.70 %) and 16 % of girls (95% CI 5.10–24.89 %). The odds ratio for developing CFLD in males compared to females was 3.7 (95% CI 1.47–9.29), and the relative risk of fibrosis F1–F4 was 2.59 (95% CI 1.24–5.85). Male gender in CF patients should be considered an adverse prognostic factor for the CFLD.

The analysis of CF patient genotypes revealed that among homozygotes for the $\Delta F508$ deletion, the frequency of CFLD was 43.33 % (95% CI 30.47–55.52 %), among heterozygotes with the $\Delta F508$ deletion together with other mutations — 11.76 % (95% CI 1.07–22.92 %), and among patients with mutations other than $\Delta F508$ — 14.28 % (95% CI 4.17–32.17 %). The odds ratio for CFLD in patients with the $\Delta F508$ deletion in their genotype was 2.81 (95% CI 0.59–13.36), and the relative risk was 2.23 (95% CI 0.67–13.25).

The assessment of the prognostic value of the studied medical-biological factors regarding the development of CFLD revealed high sensitivity, moderate specificity, and

positive prognostic value for the following parameters: age of the CF patient over 7 years (0.63, 0.55, and 0.37, respectively), and male gender (0.75, 0.55, and 0.41, respectively). It is recommended to use the proposed criteria for identifying high-risk group for the CFLD.

The ultrasound liver parameters and liver enzymes activity (ALT, AST, ALP, GGT, and LDH-5) were assessed in patients without CFLD, with CFLD, fibrosis F1–3, and with CFLD, cirrhosis F4. The comparison of ultrasound and laboratory characteristics of patients with and without CFLD are shown in the Table 2.

We observed that the progression of fibrosis was associated with an enlargement of the left lobe of the liver. Moreover, a significant enlargement of the left lobe corresponded to a higher degree of fibrosis (F1–3 and F4) ($p < 0.05$). An inverse relationship was found between the k coefficient (the ratio of the sizes of the right and left lobes of the liver) and the degree of fibrosis ($p < 0.05$). The maximum enlargement of the left lobe of the liver, the lowest value of the k coefficient, and the dilation of the portal and splenic veins were detected in patients with liver cirrhosis (F4). The obtained data support the rationale for using ultrasound liver parameters for early diagnosis of CFLD.

Assessing the proposed criteria for early diagnosis of CFLD revealed that the ultrasound parameters of the liver had the highest positive prognostic value, namely the enlargement of the left liver lobe (0.75), the k coefficient of the right-to-left liver lobes (0.80), and the dilation of the portal and splenic veins (0.88).

The ALT and AST activity remained within normal ranges in CF patients with fibrosis stages F0–F3 but significantly increased in those with cirrhosis F4 ($p < 0.05$). Therefore, routine biochemical tests were not able to detect CFLD at early stages.

We observed that the progression of CFLD was associated with an elevated activity of ALP, GGT, and LDH-5, with the highest activity in cirrhosis ($p < 0.001$). It also confirmed the high sensitivity (0.94) and moderate positive prognostic value of the elevated activity of ALP, GGT, and LDH-5 for diagnosis of CFLD. The obtained data support the rationale for using the elevation of ALP, GGT, and LDH-5 activity for early diagnosis of CFLD.

Table 2 — Ultrasound liver parameters and liver enzyme activity in patients with CFLD, fibrosis F1–3, cirrhosis F4 and without CFLD in a cohort of children with CF

Characteristics	No CFLD (n = 76)	CFLD, F1–3 (n = 16)	CFLD, F4 (n = 16)
Ultrasound liver parameters (upper normal limit)			
Enlargement of the right lobe of the liver, mm	0.40 ± 0.03	4.80 ± 1.10*	0.20 ± 0.02
Enlargement of the left lobe of the liver, mm	0.40 ± 0.02	19.4 ± 1.1*	31.5 ± 1.4**
Coefficient k of the liver lobes ratio	1.60 ± 0.10	1.30 ± 0.08*	1.00 ± 0.30**
Portal vein dilation, mm	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	2.5 ± 0.5**
Splenic vein dilation, mm	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.9 ± 0.3**
Liver enzyme activity			
ALT, IU/L	23.5 ± 1.3	28.7 ± 4.7	72.4 ± 14.8**
AST, IU/L	18.7 ± 2.1	29.5 ± 2.4	69.6 ± 2.8**
ALP, IU/L	320.3 ± 9.3	455.8 ± 39.3*	628.1 ± 47.5**
GGT, IU/L	28.6 ± 3.1	54.3 ± 8.1*	128.3 ± 21.2**
LDH-5, %	7.6 ± 0.4	23.0 ± 1.8*	32.3 ± 4.3**

Discussion

The use of advanced medical technologies, aggressive therapeutic regimens, and transplantation programs in CF patients has become an objective factor contributing to an increase in the frequency of late complications of the disease. CFLD is the second leading cause of death after lung complications [1–4].

In-depth research into the features of CFLD was conducted in 108 children with CF. Clinical manifestations of biliary pathology differed with a mild and latent course, and the results of routine biochemical tests were not informative for detecting pathological changes in the liver parenchyma. Diagnosis of structural abnormalities required modern imaging methods with the detection of fibrosis severity using the METAVIR scale.

The conducted transient elastography of the liver (FibroScan, Echosens, France) showed the absence of fibrosis in 70.4 % of CF patients and the presence of fibrotic changes of varying severity in 29.6 % (with a range of liver elasticity median values from 5.9 to 49.0 kPa), with half of them (14.8 %) having liver cirrhosis. The results indicate a high frequency (in every third patient) of CFLD, which can lead to a fatal outcome and is consistent with previous research findings [1, 3–6, 19–21].

The trend of progressive CFLD with increasing patient lifespan has been established: liver involvement was observed in 10 % of children aged 0–3 years, 29.41 % aged 4–6 years, 33.33 % aged 7–9 years, and in 41.67 % of those aged 10–17 years. These findings confirm the association between the severity of CFLD and disease duration. These results align with existing literature data on the increasing frequency and severity of hepatobiliary system involvement in CF with prolonged patient survival [1, 5–8, 17–19].

The study revealed a significant predominance of males among patients with CFLD: fibrosis (F1–F4) was observed in 41.38 % of boys and 16 % of girls. Therefore, CFLD occurs much more frequently in boys than in girls. The odds ratio of developing CFLD in males compared to females was 3.7 (95% CI 1.47–9.29), and the relative risk of CFLD was 2.59 (95% CI 1.24–5.85). Male gender in CF patients is considered an unfavorable prognostic factor for the development of CFLD. These results are consistent with findings from some authors, indicating a high frequency of hepatobiliary system involvement in males and the predominance of cirrhosis formation in boys [1, 3, 5, 21].

The study confirmed a high frequency of CFLD among homozygotes for the $\Delta F508$ deletion (43.33 %) compared to heterozygotes with the $\Delta F508$ deletion together with other mutations (11.76 %) and among patients with mutations other than $\Delta F508$. The odds ratio for developing CFLD in CF patients with the $\Delta F508$ deletion was 2.81 (95% CI 0.59–13.36), and the relative risk was 2.23 (95% CI 0.67–13.25). It is known that among the studied mutations of the CF gene, there is no specific mutation that directly causes liver involvement [5, 6, 10, 14, 21].

The progression of CFLD was accompanied by an elevated activity of serum enzymes, including ALP, GGT, and LDH-5. The direct correlation was revealed between the elevated activity of ALP, GGT, and LDH-5 and the degree

of fibrosis from F1 to F4 ($p < 0.05$). These findings are consistent with the results of previous scientific studies [11–13, 16–21].

The progression of CFLD was associated with an enlargement of the left lobe of the liver and decreasing coefficient k (the ratio of the sizes of the right and left lobes of the liver). The correlation was found between these deviations and the degree of fibrosis from F1 to F4 ($p < 0.05$), which is in line with reports from some researchers [17–21].

Conclusions

The combined use of transient elastography (FibroScan) with elevated activity of the ALP, GGT, and LDH-5 enzymes and changing of ultrasound liver parameters (enlargement of the left lobe of the liver, a reduction in the k ratio of the sizes of the right and left lobes of the liver, dilatation of the portal and splenic veins) could be used for early diagnosis of CFLD. The age of a patient with CF over 7 years, male gender and the presence of $\Delta F508$ deletion in the genotype have a high positive predictive value for CFLD with liver fibrosis and cirrhosis.

References

1. Toledano MB, Mukherjee SK, Howell J, et al. The emerging burden of liver disease in cystic fibrosis patients: A UK nationwide study. *PLoS One*. 2019 Apr 4;14(4):e0212779. doi: 10.1371/journal.pone.0212779.
2. Colombo C, Zazzeron L. Liver disease in cystic fibrosis. In: *Diseases of the liver and biliary tree*. 2021. 93–113. doi: 10.1007/978-3-030-65908-0_6.
3. Taylor-Robinson D, Archangelidi O, Carr SB, et al. Data resource profile: The UK cystic fibrosis registry. *Int J Epidemiol*. 2018;47:9–10e. doi: 10.1093/ije/dyx196.
4. Staufer K, Halilbasic E, Trauner M, Kazemi-Shirazi L. Cystic fibrosis related liver disease — another black box in hepatology. *Int J Mol Sci*. 2014;15(8):13529–13549. doi: 10.3390/ijms150813529.
5. Ye W, Narkewicz MR, Leung DH, et al.; CFLDnet research group. Variceal hemorrhage and adverse liver outcomes in patients with cystic fibrosis cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Jan;66(1):122–127. doi: 10.1097/MPG.0000000000001728.
6. Stonebraker JR, Ooi CY, Pace RG, et al. Features of severe liver disease with portal hypertension in patients with cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1207–1215. doi: 10.1016/j.cgh.2016.03.041.
7. Hillaire S, Cazals-Hatem D, Bruno O, et al. Liver transplantation in adult cystic fibrosis: clinical, imaging and pathological evidence of obliterative portal venopathy. *Liver Transpl*. 2017 Oct;23(10):1342–1347. doi: 10.1002/lt.24842.
8. Debray D, Kelly D, Houwen R, et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros*. 2011;10 (Suppl 2):829–36. doi: 10.1016/s1569-1993(11)60006-4.
9. Colombo C, Alicandro G. Liver disease in cystic fibrosis: illuminating the black box. *Hepatology*. 2019 Apr;69(4):1379–1381. doi: 10.1002/hep.30255.
10. Boëlle PY, Debray D, Guillot L, et al. French CF modifier gene study investigators. Cystic fibrosis liver disease: outcomes and risk factors in a large cohort of French patients. *Hepatology*. 2019 Apr;69(4):1648–1656. doi: 10.1002/hep.30148.

11. Wunsch E, Krawczyk M, Milkiewicz M, et al. Serum auto-taxin is a marker of the severity of liver injury and overall survival in patients with cholestatic liver diseases. *Sci Rep*. 2016;6:30847. doi: 10.1038/srep30847.
12. Leung DH, Khan M, Minard CG, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio and fibrosis-4 as biomarkers in biopsy-validated pediatric cystic fibrosis liver disease. *Hepatology*. 2015;62:1576-1583. doi: 10.1002/hep.28016.
13. Cook NL, Pereira TN, Lewindon PJ, et al. Circulating MicroRNAs as noninvasive diagnostic biomarkers of liver disease in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60:247-254. doi: 10.1097/mpg.0000000000000600.
14. Stonebraker JR, Pace RG, Gallins PJ, et al. Genetic variation in severe cystic fibrosis liver disease is associated with novel mechanisms for disease pathogenesis. *Hepatology*. 2024 Mar 27. doi: 10.1097/HEP.0000000000000863.
15. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR cooperative study group. *Hepatology*. 1996;24(2):289-293. doi: 10.1002/hep.510240201.
16. Daniel H. Leung. Hepatic fibrosis scores and serum biomarkers in pediatric hepatology. *Clin Liver Dis*. 2017 May;9(5):125-130. doi: 10.1002/cld.634.
17. Koh C, Sakiani S, Surana P, et al. Adult-onset cystic fibrosis liver disease: diagnosis and characterization of an underappreciated entity. *Hepatology*. 2017;66:591-601. doi: 10.1002/hep.29217.
18. Hillaire S, Cazals-Hatem D, Erlinger S, Paradis V. Cystic fibrosis liver disease in adults: Limits of noninvasive tests of fibrosis. *Hepatology*. 2018 Feb;67(2):798-799. doi: 10.1002/hep.29637.
19. Leung DH, Ye W, Molleston JP, et al. Cystic fibrosis liver disease network (CFLD NET). Baseline ultrasound and clinical correlates in children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2015 Oct;167(4):862-868.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.06.062.
20. Debray D, Narkewicz MR, Bodewes FAJA, et al. Cystic fibrosis-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65:443-448. doi: 10.1097/MPG.0000000000001676.
21. Sellers ZM, Assis DN, Paranjape SM, et al. Cystic fibrosis screening, evaluation, and management of hepatobiliary disease consensus recommendations. *Hepatology*. 2024;79(5):1220-1238. doi: 10.1097/HEP.0000000000000646.

Received 03.08.2024

Revised 14.08.2024

Accepted 23.08.2024 ■

Information about authors

Yuliia G. Tsyunychuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Family Medicine and Polyclinic Therapy, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: tsyunychuk@yahoo.com; phone: +380 (50) 333-58-88; <https://orcid.org/0000-0002-8048-234X>

Igor M. Shevchenko, Associate Professor, Director of the Scientific-Research Institute of Translational Medicine, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: igorshifa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8066-8750>

Anastasiia V. Tsyunychuk, MD, Resident, Department of Internal Medicine, One Brooklyn Health System, Brookdale University Hospital Center, Brooklyn, New York, USA; e-mail: asyatsiunichik@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-5778-1607>

Gennadij F. Stepanov, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Medical Biology and Chemistry, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; e-mail: medchem@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8242-8689>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Ethical norms. The research was conducted in accordance with the principles of Good Clinical Practice, the Declaration of Helsinki (1964, with amendments in 2013), and was approved by the local Ethical Committee for Clinical Research (Protocol No. 1.1.10, date of approval January 19, 2010).

Information about funding. This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Authors' contribution. All authors were involved in the concept and design of the study, acquisition of data, formal analysis and interpretation of data, critical revision of the manuscript for intellectual content and final approval of the submitted and published version. In addition, Yuliia Tsyunychuk and Igor Shevchenko have performed the drafting of the manuscript and statistical analysis, Anastasiia Tsyunychuk has revised the manuscript for correct English.

Циунчик Ю.Г.¹, Шевченко І.М.², Циунчик А.В.³, Степанов Г.Ф.¹

¹ Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

² Науково-дослідний інститут трансляційної медицини, Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

³ Лікарняний центр університету Брукдейла, Бруклін, Нью-Йорк, США

Транзйентна еластографія, ультразвукова візуалізація та печінкові ферменти в діагностиці хвороби печінки при муковісцидозі в дітей

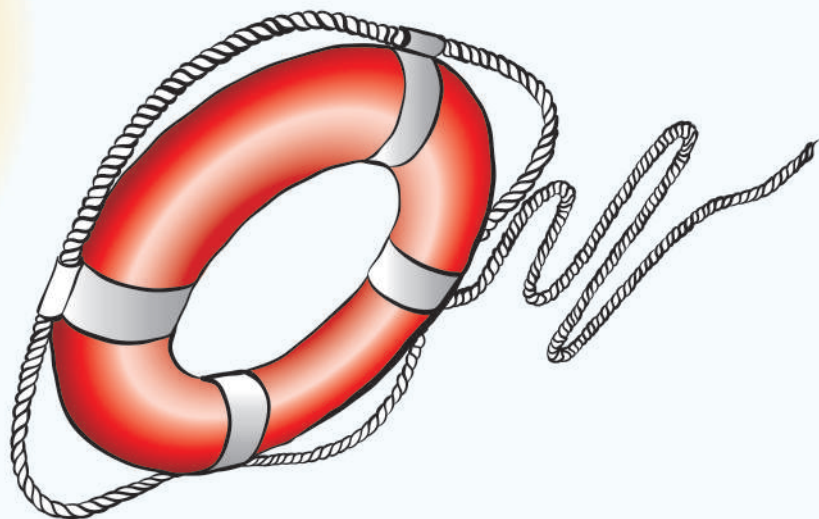
Резюме. *Актуальність.* Хвороба печінки є причиною значної захворюваності та смертності дітей із муковісцидозом. *Метою дослідження* була оцінка прогностичної цінності транзйентної еластографії, ультразвукової візуалізації і печінкових ферментів щодо діагностики хвороби печінки при муковісцидозі. *Матеріали та методи.* Обстежено 108 дітей віком 0–17 років, хворих на муковісцидоз. Стадію фіброзу визначали за допомогою транзйентної еластографії. Досліджували активність ферментів (аланінамінотрансфераза, аспартатмінотрансфераза, лужна фосфатаза, гамма-глутамілтрансфераза, лактатдегідрогеназа-5), ультразвукові параметри печінки на різних стадіях фіброзу. *Результати.* У 29,6 % хворих на муковісцидоз встановлено фіброз печінки різного ступеня вираженості (F1-F4), у 14,8 % діагностовано цироз печінки. Виявлений зв'язок між підвищенням активності лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази, лактатдегідрогенази-5,

збільшенням лівої частки печінки та ступенем фіброзу F1-F4. Крім того, значне збільшення розмірів лівої частки відповідало вищому ступеню фіброзу. Виявлено зворотну кореляцію між коефіцієнтом k (співвідношення розмірів правої та лівої часток печінки) і ступенем фіброзу, причому вищому ступеню фіброзу відповідало менше значення цього параметра. У хворих на цироз печінки спостерігалось максимальне збільшення лівої частки печінки, найменше значення коефіцієнта k, розширення діаметрів ворітної та селезінкової вен. *Висновки.* Транзйентна еластографія, зміни ультразвукових параметрів печінки разом із підвищеною активністю лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази, лактатдегідрогенази-5 можуть бути використані для ранньої діагностики хвороби печінки при муковісцидозі.

Ключові слова: муковісцидоз; хвороба печінки; транзйентна еластографія; ультразвукова візуалізація

Мотоприд

ІТОПРИД 50 мг



НАДІЙНИЙ ПАТРУЛЬ!

- Здуття живота
- відчуття швидкого насичення
- біль та дискомфорт у верхній частині живота
- анорексія • печія
- нудота • блювання



▲
ДЛЯ КУРСОВОГО
ЗАСТОСУВАННЯ



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

УДК 615+616.3

Ткач С.М.¹, Дорофєєв А.Е.²

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Порівняльна ефективність і безпека антагоністів дофамінових рецепторів при гастроінтестинальних розладах

Резюме. Прокінетики — це препарати, що підсилюють і координують скорочення гладкої мускулатури шлунково-кишкового тракту, підвищуючи швидкість спорожнення шлунка. Вони застосовуються для лікування широкого спектра розладів моторики, таких як функціональна диспепсія, гастропарез або хронічний ідіопатичний запор. У всьому світі доступні різні класи прокінетичних агентів з різними механізмами дії. Зокрема, у клінічній практиці застосовуються інгібітори холінерастери (піридостигмін, неостигмін), агоністи мускаринових рецепторів (бетанехол), агоністи греліну (реламорелін), агоністи мотиліну (еритроміцин, мітемцинал), агоністи 5HT₄-рецепторів (прукалоприд, тегасерод, мосаприд), антагоністи дофамінового D₂-рецептора. Найчастіше в клінічній практиці застосовують антагоністи дофамінового D₂-рецептора, такі як метоклопрамід, домперидон та ітоприд. Незважаючи на свою ефективність, метоклопрамід може викликати екстрапірамідні побічні ефекти, що обмежує його широке використання і вимагає обережності. Застосування домперидону, особливо в дозах понад 30 мг/добу, може бути обмежене потенційними побічними ефектами з боку серця, включно з подовженням інтервалу QTc, тахікардією за типом torsade de pointes, серйозною шлуночковою аритмією і раптовою серцевою смертю. На відміну від цих прокінетиків ітоприд є ефективним прокінетичним засобом зі сприятливим профілем безпеки. Від інших препаратів, що стимулюють рухову функцію шлунка, ітоприду гідрохлорид вигідно відрізняється поєднанням подвійного механізму прокінетичної дії та відсутністю серйозних побічних ефектів, характерних для інших препаратів, таких як екстрапірамідні ефекти, гіперпролактинемія і несприятливий вплив на серцево-судинну систему.

Ключові слова: прокінетики; антагоністи дофамінових рецепторів; ітоприд

Прокінетики — це клас різномірних ліків, які підсилюють і координують скорочення гладкої мускулатури шлунково-кишкового тракту (ШКТ), посилюючи спорожнення шлунка і проходження внутрішньопрохідного вмісту по травному каналу. Ці препарати широко застосовують для лікування широкого спектра розладів моторики ШКТ і пов'язаних з ними симптомів, навіть незважаючи на обмеженість високоякісних доказів. Найчастіше прокінетики застосовують при таких дуже поширених, але нефатальних функціональних розладах, як функціональна диспепсія (ФД), гастропарез або хронічний ідіопатичний запор [1, 2, 9, 10, 15, 20].

У всьому світі доступні різні групи прокінетичних агентів з різними механізмами дії. Зокрема, у клінічній практиці застосовують інгібітори холінерастери (піридостигмін, неостигмін), агоністи мускаринових рецепторів (бетанехол), агоністи греліну (реламорелін), агоністи мотиліну (еритроміцин, мітемцинал), агоністи 5HT₄-рецепторів (прукалоприд, тегасерод, мосаприд), антагоністи дофамінового D₂-рецептора (метоклопрамід, домперидон, ітоприд) [5]. Через велику клінічну потребу багато нових ліків зараз досліджуються або нещодавно виведені на ринок. Незважаючи на те, що вони в цілому вважаються безпечними, досить часто повідомляється про потенційні серйозні побічні ефекти

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Ткач Сергій Михайлович, доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник, відділ профілактики, лікування цукрового діабету і його ускладнень, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна; e-mail: tkachsergio@yahoo.com
For correspondence: Sergiy Tkach, MD, DSc, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: tkachsergio@yahoo.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

для деяких із цих агентів, що викликає занепокоєння щодо всіх агентів, позначених як прокінетики. Наприклад, на початку 2000-х років поява на фармацевтичному ринку цизаприду і тегасероду була пов'язана з великими очікуваннями, ці препарати почали широко використовуватись, однак пізніше вони були вилучені через занепокоєння щодо можливих серцево-судинних побічних ефектів, включно з аритміями (хоча тегасерод кілька років потому після додаткових досліджень повернули на ринок). Найчастіше в клінічній практиці застосовують антагоністи дофамінового D2-рецептора, такі як метоклопрамід, домперидон та ітоприд.

Метоклопрамід був розроблений ще в 1964 році, він діє шляхом пригнічення дофамінових D2-рецепторів і серотонінових рецепторів 5-HT₃ у мозку, а також блокування D2-рецепторів і мускаринових рецепторів у кишечнику. Він також діє як агоніст периферичних рецепторів серотоніну 5-HT₄ [5, 8]. Метоклопрамід є ефективним протиблювотним засобом центральної та периферичної дії та слабким прокінетиком у кишечнику, який найчастіше застосовують при гастропарезі будь-якого генезу [14, 17, 19]. Загалом він виявляється кращим, ніж плацебо, у зменшенні нудоти й деяких гастропаретичних симптомів, але його ефекти не завжди відповідають поданим у клінічних випробуваннях. Його ефективність, здається, порівнянна з домперидоном і цизапридом; однак, на відміну від домперидону, він може викликати екстрапірамідні побічні ефекти, що обмежує його широке використання й вимагає обережності [8, 14, 17, 19].

Домперидон був уперше синтезований у 1974 році, він є бензimidазоловою сполукою та антагоністом периферичних D2-рецепторів, що взаємодіють з холінергічною системою та опосередковують переважний інгібуючий ефект дофаміну на гладку мускулатуру [18]. На відміну від метоклопраміду він не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, а отже, активність і побічні ефекти мають місце переважно поза центральною нервовою системою (ЦНС) [26]. Домперидон широко використовується в усьому світі протягом останніх 25 років для лікування гастропарезу і ФД, які є найвідомішими показаннями до його застосування. На жаль, домперидон був пов'язаний з потенційними побічними ефектами з боку серця, включно з подовженням інтервалу QTc, тахікардією за типом *torsade de pointes*, серйозною шлуночковою аритмією та раптовою серцевою смертю [18–20, 26]. Через ці ризики його використання було суворо обмежено в багатьох країнах і він ніколи не був зареєстрований у США, хоча у великій кількості нелегально надходить у цю країну з Мексики й Канади. Більш високі рівні домперидону в крові пов'язані з підвищеним ризиком цих серцевих подій. Однак останні зміни, внесені Європейською медичною агенцією (ЄМА), дозволили домперидону повернутися на ринок із чіткими попередженнями. Метааналіз виявив, що домперидон у стандартних добових дозах (≤ 30 мг/день) не підвищує ризик серцево-судинних подій порівняно з вищими дозами і пов'язаний з меншим серцево-судинним ризиком порівняно з метоклопрамідом [8]. Отже, домперидон розглядається як ефек-

тивний прокінетичний препарат при функціональній диспепсії та діабетичному гастропарезі. Незважаючи на те, що він має подібний до метоклопраміду терапевтичний профіль, на відміну від метоклопраміду домперидон не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і тому не має негативного впливу на ЦНС, включно з екстрапірамідними побічними ефектами. Його серцево-судинні ускладнення, можливо, були переоцінені в попередніх дослідженнях, і нижчі дози (30 мг/день або менше), імовірно, мають ще менший потенціал щодо серцево-судинних побічних ефектів. Однак слід бути обережними при розгляді призначення домперидону пацієнтам, старшим за 60 років, особливо тим, хто має фактори ризику серцево-судинних захворювань, і тим, хто приймає інші ліки, які потенційно можуть призвести до подовження інтервалу QT [4, 8].

Ітоприд (в Україні більш відомий як Мотоприд) — це пероральний активний прокінетичний засіб, інгібітор ацетилхолінестерази й антагоніст дофамінового D2-рецептора, розроблений японською компанією Hokuriku Seiyaker Co. Ltd наприкінці 1980-х років з метою використання для лікування диспептичних симптомів. Ітоприду гідрохлорид широко застосовується в гастроентерології починаючи з 1995 року [4]. На відміну від інших прокінетичних засобів ітоприд має подвійний механізм прокінетичної дії: посилює моторику ШКТ за рахунок антагонізму з дофаміновими D2-рецепторами та інгібує ацетилхолінестеразу [5]. Ітоприд активує вивільнення ацетилхоліну й пригнічує його руйнацію, має протиблювотний ефект за рахунок взаємодії з D2-рецепторами, що знаходяться в тригерній зоні, викликає дозозалежне пригнічення блювання, спричиненого апоморфіном. Також ітоприд активує пропульсивну моторику шлунка за рахунок антагонізму з D2-рецепторами і дозозалежного інгібування активності ацетилхолінестерази, чинить специфічну дію на верхні відділи ШКТ, прискорюючи транзит по шлунку, покращує його випорожнення, не впливаючи на сироваткові концентрації гастрину [4, 5]. Слід сказати, що ітоприд найбільш широко використовується в країнах Південно-Східної Азії, Китаї та Японії, де він розглядається як основний прокінетик для лікування ФД і гастропарезу, хоча його також застосовують для лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), зокрема ларингофарингеального рефлюксу [6, 7, 23].

Найбільший досвід застосування цього прокінетика мають японські науковці, які довели ефективність курсового застосування ітоприду для лікування симптомів диспепсії в середньому у 80 % випадків [10]. На початку нинішнього століття в Індії було проведено низку досліджень, які показали, що прийом ітоприду гідрохлориду призводить до полегшення або повного зникнення симптомів у 73–100 % пацієнтів з ФД. Побічні ефекти при лікуванні препаратом виникали рідко і перебігали в легкій чи помірній формі. У дослідженнях не було відзначено клінічно значущих змін на електрокардіограмі, насамперед збільшення інтервалу QT [5]. Велике контрольоване дослідження ENGIP II було проведено з метою оцінки ефективності й безпеки застосування ітоприду при лікуванні ФД [24]. На третій день застосу-

вання цього препарату в пацієнтів спостерігалось значне зменшення болю у верхній частині живота, частоти нападів печії, шлунково-стравохідної відрижки, нудоти, метеоризму й відчуття швидкого насичення після їди; на шостий день прийому цього препарату спостерігалось суттєве полегшення таких симптомів, як відрижка та анорексія, а на дев'ятий день — зменшення частоти випадків виникнення блювання.

У Європі одним з перших досліджень ітоприду гідрохлориду стало відкрите клінічне дослідження в Словаччині, у якому брав участь 91 пацієнт протягом 84 днів [15]. Результати дослідження продемонстрували значне зниження частоти основних гастроентерологічних симптомів: почуття переповнення (з 71 до 55 %), епігастрального болю (з 91 до 49 %), нудоти (з 51 до 6 %), блювання (з 13 до 2 %), зниження апетиту (з 55 до 18 %), відходження газів (з 72 до 39 %). У велике рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження фази Ів з вивчення ефективності застосування ітоприду гідрохлориду при ФД, проведене в Австралії, було включено 554 пацієнтів, характер скарг відповідав ФД за Римськими критеріями І. Пацієнти були розподілені на групи, які отримували амбулаторно протягом 8 тижнів ітоприду гідрохлорид у різних дозах (50, 100 і 200 мг) 3 рази на день або плацебо [11]. Через 8 тижнів терапії клінічні симптоми диспепсії повністю зникли або значно зменшилися в 57, 59 і 64 % хворих, які отримували ітоприду гідрохлорид (у дозах 50, 100 і 200 мг відповідно), і в 41 % пацієнтів, які отримували плацебо. Дози 100 і 200 мг найбільше покращили симптоми ($P < 0,05$). Ще в одному дослідженні ітоприд також привів до більш високого рівня відповіді на біль у животі та симптоми повноти в пацієнтів з ФД порівняно з плацебо (73 проти 63 %, $P = 0,04$). Жоден пацієнт, який отримував ітоприд, не повідомляв про побічні ефекти [23]. У дослідженні також не було виявлено впливу ітоприду гідрохлориду на тривалість інтервалу QT. При застосування препарату у звичайній терапевтичній дозі (150 мг на добу) не було відзначено змін рівня пролактину в крові. При використанні високих доз було відзначено незначне підвищення рівня пролактину, що не супроводжувалося розвитком клінічних симптомів.

Протягом останніх двадцяти років було проведено декілька досліджень ітоприду гідрохлориду в Китаї, що підтвердили його ефективність. Так, результати великого проспективного мультицентрового дослідження, проведеного у 2010 р., у якому брало участь 585 пацієнтів, свідчать про високу клінічну ефективність даного препарату у хворих на ФД (на рівні 75 %), а також про його добру переносимість [12]. Ітоприду гідрохлорид ефективно стимулював скорочувальну здатність шлунка, прискорював його випорожнення, усуваючи антродуоденальну дискоординацію, тобто нормалізував тонус і координацію моторики ШКТ. У проспективне багаточентрове постмаркетингове обсерваційне випробування, проведене в поліклініках по всьому Китаї, було включено 587 пацієнтів із симптомами функціональної диспепсії віком ≥ 18 років [22]. Пацієнтам призначали ітоприду гідрохлорид 50 мг 3 рази на день до їди протягом 4 тижнів. Середнє стандартне відхилення різниці в

загальній шкалі симптомів до і після 4-тижневого періоду лікування становило ($5,62 \pm 3,27$), що відповідає зниженню на ($69,2 \pm 26,5$) % інтенсивності симптоматики порівняно з вихідною ($P < 0,001$). У дослідженні зазначено, що ефективність ітоприду гідрохлориду в пацієнтів з ФД збільшується пропорційно тривалості терапії, а частка відповіді на терапію (понад 50 % за шкалою симптомів) становила в дослідженні 35,5; 56,5; 68,6 і 75,2 % через 1, 2, 3 і 4 тижні лікування відповідно. Лише в 9 пацієнтів (1,5 %) були відзначені несприятливі події: у 4 пацієнтів вони, імовірно, були пов'язані з досліджуваним препаратом, у 3 — можливо, були пов'язані з досліджуваним препаратом і у 2 — не пов'язані з прийомом препарату. Побічних реакцій, які б стали підставою для припинення терапії, виявлено не було.

Про високу ефективність ітоприду в купіруванні симптомів ФД свідчить і метааналіз 9 клінічних досліджень із загальним числом пацієнтів 2620, з яких 1372 отримували ітоприд [26]. Частота побічних ефектів у дослідженні була однаковою з групою, яка отримувала плацебо. За результатами 9 клінічних досліджень, у яких брали участь близько 3000 осіб з ознаками функціональної диспепсії та 1248 хворих, які отримували плацебо чи інші прокінетичні лікарські засоби, доведено вірогідну ефективність ітоприду гідрохлориду для корекції гастроінтестинальних проявів і лікування розладів моторно-евакуаторної функції шлунка. У доступних клінічних випробуваннях було показано, що ітоприд добре переноситься, і не повідомлялося про серйозні побічні реакції. Серед 572 пацієнтів частота побічних реакцій на ліки становила 2,4 % із загальом 19 побічних реакцій у 14 пацієнтів. У порядку частоти побічні реакції включали діарею — в чотирьох випадках (0,7 %), головний біль — у двох випадках (0,3 %) і біль у животі — у двох випадках (0,3 %). Що стосується лабораторних аномалій, які спостерігалися в дослідженнях, то лейкоцитопенія виникла в чотирьох випадках (0,7 %), підвищення рівня пролактину — у двох випадках (0,3 %). Також великомасштабне плацебо-контрольоване дослідження ($n = 554$) з вивчення побічних ефектів, зокрема ризику гіперпролактинемії в разі щоденного використання ітоприду гідрохлориду в дозуванні 50–200 мг тричі на добу впродовж восьми тижнів, провели австралійські вчені. Результати підтвердили відсутність цього небажаного явища [7, 9, 10]. Отже, ітоприд є прокінетичним засобом зі сприятливим профілем безпеки в доступних дослідженнях за участю дорослих пацієнтів [2]. Від інших препаратів, що стимулюють рухову функцію шлунка, ітоприду гідрохлорид вигідно відрізняється поєднанням подвійного механізму прокінетичної дії та відсутністю серйозних побічних ефектів, характерних для інших препаратів: метоклопраміду (екстрапірамідні ефекти, гіперпролактинемія) і цизаприду (подовження інтервалу QT).

Однією з найбільш актуальних проблем для медичної практики є гастропарез, зокрема діабетичний, що розвивається на тлі генералізованої діабетичної полінейропатії, коли в процес залучається нервовий апарат стінки шлунка. У низці досліджень було зазначено, що в пацієнтів з діабетичним гастропарезом ітоприду гідрохлорид ефективно стимулює скорочувальну здатність

шлунка, прискорює його спорожнення, усуває дискоординачію антрального відділу шлунка й дванадцятипалої кишки [14, 17, 19, 25]. У відкритому багатоцентровому дослідженні за участю 743 пацієнтів з діабетичним гастропарезом продемонстровано значне поліпшення симптоматики на тлі комбінованої терапії ітоприду гідрохлоридом і пантопразолом протягом 3 тижнів [19]. У проспективному дослідженні ітоприду гідрохлориду для корекції післяопераційного гастропарезу після лапароскопічної холецистектомії було відзначено відновлення моторики шлунка. Автори рекомендують призначення ітоприду гідрохлориду в передопераційний період до проведення лапароскопічної холецистектомії з метою профілактики в пацієнтів вторинного гастропарезу [3].

Застосування прокінетиків при GERX обумовлене головним механізмом розвитку захворювання: з їх допомогою вдається зменшити або усунути регургітацію вмісту шлунка в стравохід і цим знизити частоту рецидивів захворювання. Спільне застосування прокінетиків та антисекреторних препаратів, насамперед інгібіторів протонної помпи (ІПП), здатне підвищувати ефективність патогенетичної терапії GERX [5]. Ітоприду гідрохлорид інгібує м'якуше розслаблення нижнього стравохідного сфінктера, що є одним з найважливіших патофізіологічних маркерів патологічного механізму регургітації. Дослідження ENGIP I було проведено з метою оцінки ефективності й безпеки застосування ітоприду при лікуванні пацієнтів з гастроєзофагеальним рефлюксом [13]. На третій день проведення лікування із застосуванням ітоприду в пацієнтів спостерігалось значне зменшення частоти виникнення печії і ступеня її вираженості, а також частоти виникнення кислоти відрижки. За результатами дослідження ENGIP I було зроблено висновок, що ітоприд добре переноситься людським організмом і є достатньо ефективним препаратом для лікування гастроєзофагеального рефлюксу. Клінічна ефективність ітоприду щодо симптомів рефлюкс-езофагіту в поєднанні з хронічним гастритом відзначена в дослідженнях, проведених у Японії. Ітоприду гідрохлорид ефективно знижував частоту і вираженість патологічних кислих рефлюксів у хворих на GERX та інших симптомів GERX навіть при монотерапії [13]. У пацієнтів з рефлюкс-езофагітом у поєднанні з хронічним гастритом була продемонстрована можливість тривалого застосування ітоприду (протягом 7 тижнів) без розвитку жодних значних побічних ефектів [5]. У рамках ще одного відкритого дослідження, проведеного японськими вченими, ітоприду гідрохлорид призначали пацієнтам з GERX і рефлюкс-езофагітом I–III ступеня за класифікацією Savary-Miller. Добова доза становила 150 або 300 мг протягом 30 діб. Прийом ітоприду по 300 мг дав можливість досягти рівня внутрішньошлункового pH < 4 і нормалізувати показники шкали DeMeester швидше, ніж у разі використання по 150 мг на добу. У проспективному південнокорейському рандомізованому відкритому дослідженні тривалістю 12 тижнів було показано значне полегшення симптомів у пацієнтів з фаринголарингеальним рефлюксом при додаванні ітоприду гідрохлориду до терапії ІПП (лансопразол) [27]. У відкритому клінічному дослідженні

ефективності ітоприду гідрохлориду в Словаччині також було відзначено значне зниження частоти основних симптомів GERX: печії (зі 100 до 69 %), регургітації (з 31 до 0 %), відрижки (з 81 до 19 %). Ефективність ітоприду гідрохлориду в пацієнтів з GERX відзначено і в інших міжнародних дослідженнях [5].

Останнім часом ітоприду гідрохлорид почали використовувати при лікуванні пацієнтів з порушенням рухової функції кишечника. На сьогодні отримані експериментальні дані про стимулюючий вплив ітоприду на моторику кишечника [16, 21]. За результатами експериментальних досліджень *in vitro* та *in vivo*, ітоприду гідрохлорид, на відміну від інших прокінетиків, стимулював як перистальтику, так і сегментарну активність кишечника шляхом підвищення тиску в товстій кишці, тоді як мозаприд прискорював сегментарну, але зменшував перистальтичну активність. Якщо мозаприд стимулював контрактильну активність тільки в антральному відділі шлунка та здухвинній ділянці, то ітоприду гідрохлорид — від шлунка до товстої кишки, що дозволяє використовувати його для лікування функціонального запору [16]. Під час низки досліджень зазначено, що препарат не лише прискорює випорожнення шлунка, але й зменшує час транзиту харчових мас по тонкій кишці [21]. Відзначено зниження вираженості й інтенсивності кишкових симптомів при використанні ітоприду гідрохлориду при підготовці пацієнтів до колоноскопії [5].

Ще одним перспективним напрямком використання ітоприду гідрохлориду завдяки його подвійному механізму прокінетичної дії може стати корекція порушень моторики при лікуванні пацієнтів з гіпомоторною дисфункцією жовчного міхура і жовчовивідних шляхів. У клінічній практиці ефективність антагоністів дофамінових D2-рецепторів (метоклопрамід, домперидон) недостатня, оскільки дофамін не належить до пріоритетних регуляторів функцій жовчного міхура і жовчовивідних шляхів [4, 5].

У низці досліджень ітоприду гідрохлорид продемонстрував велику клінічну ефективність порівняно з іншими прокінетиками. Так, при прямому порівнянні з метоклопрамідом ітоприду гідрохлорид продемонстрував купірування симптомів ФД у 100 % [15]. Японськими вченими було проведено подвійне сліпе порівняльне дослідження ефективності застосування цизаприду та ітоприду гідрохлориду у хворих на хронічний гастрит із симптомами диспепсії [10]. Протягом 2 тижнів 111 хворих отримували ітоприду гідрохлорид у дозі 150 мг на добу і 114 пацієнтів — цизаприд у дозі 7,5 мг на добу. Ефективність цизаприду становила 71,9 %, а клінічне поліпшення без розвитку побічних ефектів спостерігали в 79,3 % хворих, які отримували ітоприду гідрохлорид. Результати чотирифазного рандомізованого подвійного сліпого проспективного дослідження з порівняння ефективності й безпеки застосування ітоприду гідрохлориду та цитрату мозаприду при лікуванні функціональної диспепсії свідчать про більшу ефективність і безпеку ітоприду гідрохлориду [5]. У дослідженні добрі й відмінні результати дало лікування 93,3 % пацієнтів, які приймали ітоприд, і 63,3 % пацієнтів, які приймали мозаприд ($P < 0,05$), тоді як погані результати були відсутні

в пацієнтів, які приймали ітоприд, і відзначені в 10 % пацієнтів, які приймали мозаприд. У першій групі ніхто з пацієнтів не повідомив про наявність будь-яких побічних ефектів. Водночас у групі, яка приймала мозаприд, 16,7 % пацієнтів повідомили про наявність побічних ефектів. Достроково припинили лікування мозапридом через виникнення побічних ефектів 67 % пацієнтів. За оцінками лікарів, відмінна переносимість ітоприду була зафіксована в 76,7 % пацієнтів, а мозаприду — у 26,7 % пацієнтів ($P < 0,05$). Разом з тим погана переносимість ітоприду була відсутня, а в мозаприду була відзначена в 20 % пацієнтів. Дослідження моторно-евакуаторної функції шлунка методом електрогастрографії в 74 пацієнтів із ФД, які отримували 8-тижневі курси різними прокінетиками (ітоприд, мозаприд, левосулпірид), продемонструвало перевагу ітоприду в купіруванні симптомів, що об'єктивно підтверджувалося електрогастрографічними характеристиками [5]. Порівняльне сліпе рандомізоване дослідження ефективності ітоприду гідрохлориду і домперидону у хворих з функціональною диспепсією показало, що позитивного результату було досягнуто у 70 % хворих, які отримували домперидон, і 81 %, які приймали ітоприду гідрохлорид ($P = 0,52$), що дало підставу авторам розглядати ітоприду гідрохлорид як препарат вибору при функціональній диспепсії [26]. Застосування ітоприду гідрохлориду протягом 2 тижнів при лікуванні пацієнтів з постгастрорезекційними розладами сприяло вірогідному купіруванню і зменшенню вираженості симптомів у середньому в 45,8 % пацієнтів, тоді як домперидон був ефективний лише у 18,8 % хворих ($p < 0,05$). Вартість лікування в разі застосування ітоприду гідрохлориду була в 1,3 раза нижче, ніж при використанні домперидону [3].

У низці наведених вище досліджень відзначені добра переносимість ітоприду гідрохлориду і відсутність виражених побічних ефектів. В одному з перших постмаркетингових досліджень за участю 3741 пацієнта і 918 лікарів (гастроентерологів, терапевтів, хірургів) 3703 пацієнти (99 %) оцінили загальну переносимість препарату як добру, відмінну або задовільну [25]. Ітоприду гідрохлорид не чинить впливу на рівень сироватково-го гастрину і практично не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, тому не викликає побічних ефектів у вигляді порушень діяльності ЦНС. Препарат не змінює середній рівень пролактину в крові, не має спорідненості до 5-НТ₄-рецепторів, у зв'язку з чим він безпечніший за інші прокінетики за наявності в пацієнта кардіологічної патології. При використанні ітоприду гідрохлориду більш ніж у 10 млн хворих не виявлено жодного випадку подовження інтервалу QT. Ітоприд метаболізується флавінзалежною монооксигеназою, а не ензимною системою, пов'язаною з цитохромом CYP450, тобто ітоприд не чинить впливу на жодну CYP-опосередковану реакцію в мікросомах печінки. Відсутність інгібування ізоферментів системи CYP450 свідчить про мінімальну гепатотоксичну дію препарату, що дозволяє уникнути небажаної медикаментозної взаємодії і використовувати його разом з іншими лікарськими препаратами, які метаболізуються за допомогою системи CYP450, без зміни фармакологічних властивостей останніх, у тому числі

ППП [5]. Ітоприду гідрохлорид можна застосовувати разом з антисекреторними засобами, антацидами, альгінатами, ферментними препаратами, урсодезоксихолевою кислотою [7]. Фармакокінетика ітоприду гідрохлориду не змінюється при його застосуванні разом з ревапразоном, представником нової групи антисекреторних препаратів — калій-конкурентних блокаторів кислоти.

Отже, наявність в арсеналі практичного лікаря такого ефективного й безпечного прокінетика, як ітоприду гідрохлорид (препарат Мотоприд від вітчизняного виробника «Київський вітамінний завод»), дозволяє проводити повноцінну патогенетичну терапію багатьох захворювань органів травлення, в основі яких лежать порушення моторики ШКТ. Ітоприду гідрохлорид вигідно відрізняється від інших прокінетиків групи за трьома основними параметрами: подвійним механізмом дії, відсутністю небажаних медикаментозних взаємодій і серйозних побічних ефектів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Ткач С.М. — розробка концепції та написання тексту; Дорофеев А.Е. — редагування тексту і списку літератури.

Список літератури

1. Бабак О.Я., Можина Т.Л. Прокінетичні препарати (від метоклопраміду до ітоприду) у клінічній практиці. *Сучасна гастроентерологія*. 2008. № 5. С. 4-11.
2. Кочка В.С. Роль сучасних прокінетиків при корекції дисфункцій травного каналу. *Новості медицини и фармації*. 2014. № 5. С. 22-24.
3. Кучерявий Ю.А., Свиридова А.В., Москалева А.Б., Данилевская Н.Н. Сравнительное исследование клинической эффективности итоприда и домперидона у пациентов с постгастрорезекционными расстройствами. *Consilium Medicum*. 2012. № 8. С. 29-31.
4. Tarasova LV, Trukhan DI. Drug safety in gastroenterology. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2013;(4):81-7. Review. Russian. PMID: 24294789.
5. Bor S, Kalkan İ, Savarino E, Rao S, Tack J, Pasricha J, et al. Prokinetics-safety and efficacy: The European Society of Neurogastroenterology and Motility/The American Neurogastroenterology and Motility Society expert review. *Neurogastroenterology & Motility*. 2024;36:e14774. <https://doi.org/10.1111/nmo.14774>.
6. Carbone F, Vandenberghe A, Holvoet L, et al. A double-blind randomized, multicenter, placebo-controlled study of itopride in functional dyspepsia postprandial distress syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34(8):e14337. doi: 10.1111/NMO.14337.
7. Chiba T. Effects of itopride hydrochloride and ranitidine in patients with functional dyspepsia: comparison between prokinetic and acid suppression therapies. *Hepatogastroenterology*. 2007;54(78):286-292.
8. Cowan A, Garg AX, McArthur E, Muanda Tsobo F, Weir MA. Cardiovascular safety of metoclopramide compared to domperidone: a population-based cohort study. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2020;4(5):e110-e119. doi: 10.1093/jcag/gwaa041.
9. Ford AC, Moayyedi P, Black CJ, et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(1):8-21. doi: 10.1111/apt.16072.

10. Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(3):304-310.
11. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med.* 2006;354:832-840.
12. Huang X, Lv B, Zhang S et al. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(48):7371-7377.
13. Kim YS, Kim TH, Choi CS et al. Effect of itopride, a new prokinetic, in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol.* 2005;11(27):4210-14.
14. Lee A, Kuo B. Metoclopramide in the treatment of diabetic gastroparesis. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2010;5(5):653-662. doi: 10.1586/eem.10.41.
15. Lukas K et al. Klinke ucinek itopridu (Ganaton) u pacentu s horn funkcnl dyspepsil. *Ces a Slov Gastroent a Hepatol.* 2002;56(4):146-52.
16. Luthra P, Camilleri M, Burr NE, Quigley EMM, Black CJ, Ford AC. Efficacy of drugs in chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(11):831-844. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30246-8.
17. Parkman HP, Carlson MR, Gonyer D. Metoclopramide nasal spray reduces symptoms of gastroparesis in women, but not men, with diabetes: results of a phase 2B randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(7):1256-1263.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2014.12.030.
18. Reddy SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):2036-2045. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01255.x.
19. Shakhathreh M, Jehangir A, Malik Z, Parkman HP. Metoclopramide for the treatment of diabetic gastroparesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(8):711-721. doi: 10.1080/17474124.2019.1645594.
20. Shen Q, Khan KS, Du MC, Du WW, Ouyang YQ. Efficacy and safety of domperidone and metoclopramide in breastfeeding: a systematic review and meta-analysis. *Breastfeed Med.* 2021;16(7):516-529. doi: 10.1089/bfm.2020.0360.
21. Shi Q, Tan L, Liu C, et al. Comparative efficacy of pharmacological and nonpharmacological treatments for chronic idiopathic constipation in China: a Bayesian network meta-analysis. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19(1):311. doi: 10.1186/s12906-019-2741-z.
22. Sun J, Yuan YZ, Holtmann G. Itopride in the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients: a prospective, multicentre, post-marketing observational study. *Clin Drug Investig.* 2011 Dec 1;31(12):865-75.
23. Talley NJ, Tack J, Ptak T et al. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut.* 2008;57:740-746.
24. Walwaikar PP, Kulkarni SS, Bargaje RS. Evaluation of new gastrointestinal prokinetic (ENGIP_II) study. *J Indian Med Assoc.* 2005;103(12):708-9.
25. Wise JL, Ingrosso MR, Ianiro G, Black CJ, Ford AC, Lacy BE. Response and adverse event rates with placebo in gastroparesis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;21(6):1447-1461. doi: 10.1016/j.cgh.2022.09.033.
26. Yang YJ, Bang CS, Baik GH, et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):1-11. doi: 10.1186/s12876-017-0639-0.
27. Zamani NF, Sjahid AS, Tuan Kamauzaman TH, Lee YY, Islam MA. Efficacy and safety of domperidone in combination with proton pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Med.* 2022;11(18):5268. doi: 10.3390/jcm11185268.

Отримано/Received 01.07.2024

Рецензовано/Revised 12.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 21.07.2024 ■

Information about authors

Sergii Tkach, MD, DSc, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: tkachsergio@yahoo.com; https://orcid.org/0000-0003-1772-9562

Andrii E. Dorofiev, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy and Geriatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dorofeyevand@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2631-8733

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. S.M. Tkach — concept development and text writing; A.E. Dorofiev — text editing and bibliography.

S.M. Tkach¹, A.E. Dorofiev²

¹ Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Comparative efficacy and safety of dopamine receptor antagonists in gastrointestinal disorders

Abstract. Prokinetics are drugs that strengthen and coordinate the contraction of gastrointestinal smooth muscles, increasing the rate of gastric emptying. They are used to treat a wide range of motility disorders such as functional dyspepsia, gastroparesis or chronic idiopathic constipation. Various classes of prokinetic agents with different mechanisms of action are available worldwide. In particular, cholinesterase inhibitors (pyridostigmine, neostigmine), muscarinic receptor agonists (bethanechol), ghrelin agonists (relamorelin), motilin agonists (erythromycin, mitemincin), 5HT₄ receptor agonists (prucalopride, tegaserod, mosapride), dopamine D2 receptor antagonists are used in clinical practice. Dopamine D2 receptor antagonists such as metoclopramide, domperidone, and itopride are most often used in clinical practice. Despite its

effectiveness, metoclopramide can cause extrapyramidal side effects, which limits its widespread use and requires caution. Use of domperidone, especially at doses greater than 30 mg/day, may be limited by potential cardiac side effects, including QTc prolongation, torsade de pointes, serious ventricular arrhythmia, and sudden cardiac death. In contrast to these prokinetics, itopride is an effective prokinetic agent with a favorable safety profile. Unlike other drugs that stimulate gastric motility, itopride hydrochloride is advantageous due to a combination of a dual mechanism of prokinetic action and the absence of serious side effects typical of other drugs such as extrapyramidal effects, hyperprolactinemia and adverse cardiovascular events.

Keywords: prokinetics; dopamine receptor antagonists; itopride

Синдром функціональної недостатності підшлункової залози: диференційна діагностика, можливості індивідуалізованої біорегуляційної корекції

15–16 лютого 2024 року в онлайн-форматі відбувся медичний форум з міжнародною участю «Дні гастроентерології в Чернігові», у рамках якого розглядалися актуальні питання сучасної гастроентерології: комплексна профілактика НПЗП-гастропатій та НПЗП-індукованих ентероколотій, стандарти морфологічної діагностики захворювань шлунка, важливі акценти у веденні пацієнтів з функціональною диспепсією, вторинна екзокринна недостатність у хворих із метаболічно-асоційованим стеатозом підшлункової залози та печінки на тлі цукрового діабету (ЦД) II типу, диференційна діагностика та лікування синдрому функціональної недостатності підшлункової залози та інші.

Патологія підшлункової залози (ПЗ) посідає особливе місце серед хвороб органів травлення. Останнім часом захворюваність на хронічний панкреатит значно зросла, особливо серед осіб молодого й середнього віку, що зумовлює втрату працездатності й інвалідизацію хворих унаслідок рецидивного перебігу й розвитку функціональної недостатності ПЗ.

З доповіддю «Синдром функціональної недостатності ПЗ: диференційна діагностика і можливості індивідуалізованої біорегуляційної корекції» виступила професор кафедри терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук Лілія Степанівна Бабінець.

Хронічний панкреатит (ХП) — це хронічне, тривалістю більше ніж 6 місяців, запальне пошкодження підшлункової залози з деструкцією екзокринної паренхіми, фіброзом і, на пізніх стадіях, деструкцією ендокринної паренхіми. Як правило, у поліклінічній практиці лікарі мають справу із хворими на ХП, у клінічній картині яких домінує не стільки біль, скільки стеаторея та інші ознаки зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, вторинного цукрового діабету та трофологічні розлади.

Як свідчать дані епідеміологічних досліджень, за останні 30 років число хворих на ХП збільшилося вдвічі, первинна інвалідизація пацієнтів працездатного віку досягла 15 %, смертність — 20 %. У 2014 році ХП становив 873,8 тис. випадків (2,5 тис. на 100 тис. населення), а захворюваність — 75 тис. нових випадків (215,8 на

100 тис. населення). В Україні майже 1 млн хворих на ХП (Степанов Ю.М., 2017). У розвинених країнах Європи ХП значно «помолодшав» — середній вік пацієнта з цією патологією знизився із 50 до 39 років, на 30 % збільшилась захворюваність у жінок.

Доведено, що майже у 40 % пацієнтів із ХП виникає екзокринна недостатність органа, а в 50 % — цукровий діабет, зокрема ЦД II типу (Харченко Н.Н., 2020; Христинич Т.М., 2018). В Україні стрімко зростає кількість хворих на ЦД, яка перевищує відмітку 2 млн осіб, а з урахуванням латентного ЦД і прихованої інсулінорезистентності — 5 млн. За оцінкою експертів ВООЗ, у світі прогнозується приріст числа хворих, що страждають на ЦД, до 300 млн (Паньків В.І., 2019; Маньковський Б.М., 2020).

При цьому важливим недоліком лікувального процесу пацієнтів з ХП є відсутність чіткої протокольної стандартизованої терапії хворих, особливо на етапі амбулаторного відновного лікування (Фадєєнко Г.Д., Колеснікова О.В., 2020).

ХП є поліетіологічним захворюванням, яке часто перебігає у коморбідності. Поєднаний перебіг ХП та інших захворювань нерідко стає причиною формування і поглиблення функціональної недостатності підшлункової залози, вегетативної дисфункції, ендотоксикозу, трофологічних порушень, дисбіозу товстої кишки, імунodefіциту, остеопорозу, що ще більш ускладнює ситуацію.

Основним клінічним синдромом ХП є больовий синдром, який класифікується на виразкоподібний біль за типом лівобічної коліки, синдром правого підбер'я

із жовтяницею, дисмоторний у поєднанні з відчуттям важкості після прийому їжі та блюванням, поширений, без чіткої локалізації. Часто зустрічається диспептичний синдром, синдром зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, який проявляється мальдигестією, поліфекалією, ліентереєю, стеатореєю, схудненням, гіповітамінозами, анемією, порушенням статевої функції, гіпотонією. Ентеропанкреатичний синдром характеризується дисбактеріозом та вторинним ентеритом. Алергічний синдром супроводжується екземою та риносинусопатіями. Синдром ендокринних порушень — явище гіперінсулінізму з клінікою гіпоглікемічних станів або панкреатогенним цукровим діабетом.

Відомо, що панкреатичні ферменти виділяються для кожної порції хімусу. Загальне фізіологічне постпрандіальне надходження панкреатичних ферментів становить: ліпази — 360 000–720 000 ОД, амілази — 90 000 ОД, трипсину — 27 000–90 000 ОД. ПЗ може виділяти до 2 млн ОД ліпази на добу. При порушенні травлення на тлі ХП з ферментативною недостатністю пацієнти відчують важкість у шлунку, дискомфорт після прийому їжі, метеоризм, здуття, порушення дефекації (часті позиви, рідкий кал). При тяжких формах недостатності ПЗ може спостерігатися втрата маси тіла, нудота, періодичне блювання, стеаторея, підвищена ламкість кісток, ураження серцево-судинної та нервової систем через недостатнє засвоєння вітамінів і мікроелементів.

Не лише ХП може призводити до функціональної недостатності роботи ПЗ. Серед панкреатичних причин виділяють: гострий панкреатит (15–20 %), автоімунний панкреатит (30–60 %), рак ПЗ (20–60 %), дистальну панкреатектомію (20–50 %), доброякісні новоутворення ПЗ (30–60 %), муковісцидоз (80–90 %), синдром Швахмана — Даймонда (80–90 %). До позапанкреатичних причин, що сприяють розвитку ендокринної та екзокринної недостатності ПЗ, відносять: ЦД I типу (30–50 %), ЦД II типу (20–30 %), виразковий коліт (10 %), хворобу Крона (4 %), синдром подразненого кишечника (4–6 %), целиакію (5–80 %), ВІЛ-синдром (10–50 %), гастректомію (40–80 %), езофагектомію (16 %), синдром Шегрена (10–30 %), вікові зміни (15–30 %), куріння (10–20 %), терапію аналогами соматостатину (20 %).

Алгоритм діагностики ферментної недостатності ПЗ базується на клінічних симптомах — мальдигестії/мальабсорбції з діареєю, здуттям, метеоризмом, коліками та болем; виявленні нутритивних маркерів (антропометрія, жиророзчинні вітаміни, білки); визначенні рівня α -еластази. Діагноз ферментної недостатності можливий при 2 із 3 критеріїв: мальабсорбція, мальнутриція та низька еластаза калу.

Найбільш поширеними діагнозами у практиці лікаря-гастроентеролога є хронічний гастродуоденіт, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК), харчова алергія, які призводять до атрофії, запалення слизової тонкої кишки, зниження секреції холецистокініну та секретину. Холецистектомія, дискінезія жовчовивідних шляхів, хронічний холецистит викликають закислення порожнини ДПК, зниження рН < 4 та дефіцит бікарбонатів. Синдром надлишкового бактеріального росту (СНБР), синдром подразнено-

го кишечника (СПК) з переважанням діареї, целиакія супроводжуються дефіцитом жовчних кислот, асинхронізмом надходження жовчі та панкреатичного соку в дванадцятипалу кишку. Операції на шлунку і ДПК, гастректомія, резекція кишечника викликають порушення мікробної контамінації кишечника, що створює умови для активації та денатурації панкреатичних ферментів у порожнині дванадцятипалої кишки та розвитку вторинної функціональної недостатності ПЗ.

Оптимальною тактикою відновлення нутритивного статусу є корекція харчування без продуктів з підвищеним вмістом харчових волокон та адекватна замісна ферментна терапія. Згідно з Наказом МОЗ України № 1204 від 04.07.2023 року «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний панкреатит», необхідним є призначення препаратів ферментів. При первинній недостатності ПЗ (ХП, муковісцидоз, панкреатектомія, пухлина з руйнуванням голівки ПЗ) стартова доза ферментів на основний прийом їжі становить 40 000–50 000 ОД (не менш 150 тис. ОД на добу), довічно. При вторинній недостатності ПЗ (хронічний холецистит, СНБР, СПК та інші) призначається 25 000–40 000 ОД (не менш ніж 100 тис. на добу), на час лікування основного захворювання.

Однак протокольне лікування не завжди ефективне. Це обумовлено низькою ефективністю стандартної терапії та продовженням прогресування захворювань, переважанням симптоматичної терапії при недостатній патогенетичній та етіотропній терапії, обмеженням застосування стандартних препаратів у проблемних пацієнтів — алергіків, дітей, особливо маленьких, вагітних, жінок-годувальниць, при наявності супутніх хронічних захворювань, поганий переносимості терапії (коротко- та довгострокової) та виникненням побічних ефектів. Тому розглядаються можливості терапії, дія якої спрямована на відновлення саморегуляції, тобто біорегуляційної терапії. Ця терапія забезпечує оптимізацію запалення, дренаж та поліпшення лімфовідтоку, дезінтоксикацію, зменшення набряку, репаративну дію. При цьому відсутні побічні ефекти, алергічні реакції та вікові особливості. Комплексні біорегуляційні препарати (КБП) Лімфоміозот® та Траумель С® впливають на реакцію запалення, дренаж та корекцію імунодефіциту. Момордика композитум® відновлює функції та поліпшує метаболізм ПЗ. Ньюрексан® ліквідує стрес та вегетативну дисфункцію.

Лімфоміозот®/Лімфоміозот Н® — біорегуляційний лімфодренажний препарат. Він посилює лімфовідтік, зменшує набряк, активізує дренаж міжклітинного простору, створює умови для більш швидкого завершення запалення, поліпшення метаболічних процесів, бар'єрних функцій лімфатичних вузлів та функцій щитоподібної залози, знижує загальну інтоксикацію організму. Дорослим і дітям старше 12 років призначається по 10 крапель 3 рази на день перед їжею, при загостренні процесу — внутрішньом'язово по 1,1 мл (вміст 1 ампули) 1–3 рази на тиждень.

Комплексний біорегуляційний препарат Траумель С® — регулятор запалення і болю. Траумель С® чинить дію на всі фази та всі 5 ознак запалення при

будь-якому його типі, має протибольову активність, оптимізує запальний процес і стандартну протизапальну терапію, нормалізує проникність судинної стінки (антиексудативна дія), забезпечує імунокоригуючий ефект та виражену регенеруючу дію.

У ранній гострій фазі захворювання Траумель С® призначається по 1 ампл. щоденно протягом перших трьох днів (в/м, п/ш, в/ш, в/в) або по 1 табл. сублінгвально до розсмоктування кожні 15 хв протягом перших 2 годин (допускається повтор на 2–3-й день) із переходом на стандартний прийом по 1 табл. тричі на день до одужання.

Компоненти Траумель С® забезпечують синергічний і поетапний вплив на запальний процес. На нейрогенну стадію впливають аконіт, звіробій та ромашка; на стадію судинної ексудації — арніка, ромашка, гамомеліс, деревій, беладона, звіробій; на інтерстиціальну ексудативну стадію — маргаритка; міграцію нейтрофілів — *Mercurius solubilis*, *Hepar sulfuris*, міграцію лімфоцитів — ехінацея благородна та ехінацея пурпурна; на реабсорбцію і реконструкцію — календула, живокіст.

Доведено, що Траумель С® не тільки інгібує запалення, але і впливає на його припинення, тим самим сприяє відновленню гомеостазу тканин, запобігає прогресуванню гострого запалення до хронічного. У дослідженні G.S. Laurent et al. (2018) порівнювали зміни транскриптому після введення Траумель С® та диклофенаку на моделі загоєння ран шкіри у мишей, з особливим акцентом на спеціалізованих «пророзрішувачих» (SPM) шляхах. Експериментальний метод — аналіз транскриптому проводився за технологією True Single Molecule Sequencing, що дозволяла визначити прямі послідовності мільйонів окремих молекул. Результати дослідження показали, що Траумель С® і диклофенак спричиняють різний вплив на ЦОГ і ЛОГ під час загоєння ран. Диклофенак інгібує індукцію ЦОГ-2, а Траумель С® — прозапальний біосинтез лейкотрієнів. Крім того, Траумель С® сприяє біосинтезу спеціалізованих «пророзрішувачих» ліпідних медіаторів, прискорює зниження (T50) нейтрофілів, призводить до зниження індексу розривлення нейтрофілів, що забезпечує більш швидке припинення запалення. При цьому використання ін'єкційної форми Траумель С® дає можливість забезпечити більш швидкий початок дії та настання терапевтичного ефекту.

Ще одним біорегуляційним препаратом для комплексного відновлення підшлункової залози є Момордика композитум®, яка має протизапальну, спазмолітичну, антиексудативну, репаративну дію, відновлює екзокринну функцію ПЗ та чинить регуляторну дію при порушеннях функціонального стану ПЗ. Є відомості про те, що витяжка з рослини момордика сприяє зниженню цукру у крові. Цю ефективність забезпечує субстанція Р, яка має структуру, споріднену з інсуліном.

Крім того, Момордика містить глікопротеїд β-момордирил, що інактивує рибосоми, порушує структуру нуклеїнових кислот моноцитів і лімфоцитів крові, гальмує проліферацію лімфоцитів тканин, тобто має регулюючу дію на запальний процес. Також Момордика містить два поліпептиди. Аргінін-вмісний поліпептид

гальмує трипсин і еластазу, другий — активність трипсину і протеаз. Це збільшує час утворення протромбіну, інших факторів згортальної системи та калікреїну. Момордика впливає на деякі ферменти печінки — гальмує гамма-глутамілтрансферазу, алкалічну фосфатазу і ферменти глюконеогенезу, знижує рівень холестерину у крові. В експерименті на щурах було показано, що Момордика композитум® знижує набряк ПЗ, зменшує активність амілази сечі та має антиоксидантну активність, знижуючи рівень вільних радикалів кисню (Бабак О.Я., 2003).

Ньюрексан® — біорегуляційний препарат, необхідний для ліквідації стресу і вегетативної дисфункції. Він знижує емоційну реакцію мозку на негативні стимули шляхом впливу на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь. Ньюрексан® сприяє зниженню рівня біомаркерів стресу, кортизолу в слині й адреналіну в плазмі крові при реакції на індукований стрес, пригніченню активації ділянки лівого мигдалеподібного тіла (амігдали) у відповідь на негативні емоційні стимули. Прийом Ньюрексану® знижує функціональну взаємодію між центромедіальним ядром лівого мигдалеподібного тіла та прилеглими вищими кірковими центрами.

Функціональна недостатність ПЗ може бути викликана запальними процесами у кишечнику. Токсини, алергени, погане харчування, інфекції, хімічні речовини, спадковість призводять до порушення рН у ДПК, унаслідок чого виникає інактивація та/або підвищена руйнівність ферментів ПЗ. Їх вплив на ПЗ спричиняє порушення вироблення секретину та холецистокініну й зниження вироблення ферментів.

Для ліквідації цих процесів необхідно використовувати базисну регуляційно-дренажну терапію препаратом Нукс воміка-Гомакорд®. Він відновлює баланс вагусної регуляції ШКТ, баланс всмоктування/виділення (дезінтоксикація), корегує наслідки активної фармакотерапії при хронічному перебігу, чинить спазмолітичну, протизапальну і жовчогінну дію. І всі ці ефекти Нукс воміка-Гомакорд® є незамінними при функціональних порушеннях і запальних процесах ШКТ.

Біорегуляційна терапія хронічного гастриту передбачає проведення базисного дренажу і регуляції за допомогою Лімфоміозоту® та Нукс воміка-Гомакорд®, застосування препарату протизапальної дії — Траумелю С®, органотропної дії — Гастрікумелю®, для відновлення слизових шлунка — Мукоза композитум®.

Функціональна недостатність ПЗ також спостерігається при порушенні відтоку жовчі та панкреатичного соку при жовчнокам'яній хворобі. Виникає порушення рН у ДПК, інактивація та/або підвищена руйнівність ферментів ПЗ, відбувається закидання жовчі та панкреатичного соку, пошкодження ПЗ та розвиток біліарного панкреатиту. При цій патології можна рекомендувати призначення біорегуляційного препарату Хепель®, який чинить органоспрямований вплив на печінку, жовчні протоки та жовчовивідні шляхи. Хепель® нормалізує моторику жовчовивідних шляхів (ДЖВШ будь-якого типу, холестаза), поліпшує реологічні властивості жовчі, сприяє оптимізації та завершенню запального процесу при холециститі, холангіті, гепатиті, жировому гепатозі

(жирова дистрофія печінки), активує детоксикаційні функції печінки (жовтяниця новонароджених, токсичні гепатити), зменшує побічну дію агресивної антибіотикотерапії, глюкокортикостероїдів, хіміопрепаратів на печінку (гепатопротектор).

Дисфункція сфінктера Одді на тлі постхолецистектомічного синдрому, його рубцеві стриктури, стенозуючий папіліт призводять до асинхронізму надходження хімусу та жовчних кислот у ДПК, що у сукупності з відсутністю резервуару жовчі викликає велику кількість непов'язаних жовчних кислот у кишці, діарею (переважно секреторну). Внаслідок цього формується ентерогенна панкреатична недостатність. Хологенна панкреатична недостатність може виникати при вторинному біліарному цирозі (гепатогенна панкреатична недостатність) або біліарному панкреатиті (первинна панкреатична недостатність).

У цих ситуаціях рекомендовано призначення Гепар комп. Хеель[®], який чинить органотропну коригуючу дію на всі функції печінки: нормалізує її дезінтоксикаційну та метаболічну функцію, впливає на жировий, білковий, вуглеводний обмін та активує лізосомальні ферменти. Гепар комп. Хеель[®] застосовується у комплексному лікуванні дискінезії жовчовивідних шляхів, при гострих та хронічних захворюваннях печінки й жовчовивідних шляхів, порушенні діяльності печінки при різних соматичних захворюваннях, внаслідок довготривалої дії різних токсичних факторів.

Поетапна біорегуляційна терапія ферментної недостатності ПЗ біліарного генезу охоплює: базисний дренаж і регуляцію за допомогою Лімфоміозоту[®] та Нукс воміка-Гомакорд[®], застосування препарату проти запальної дії — Траумелю С[®], органотропної дії — Момордика композитум[®] та Гепар комп Хеель[®], для відновлення слизових ШКТ — Мукоза композитум[®].

Синдром дисбіозу кишечника і функціональна недостатність ПЗ утворюють порочне коло. СНБР збільшує кількість мікроорганізмів у бік грамнегативних бактерій та анаеробів, що викликає запалення в кишечнику, призводить до атрофії епітелію, зниження вироблення холецистокініну і секретину. Декон'югація жовчних кислот викликає біліарну недостатність та порушення емульгування жирів. Усе це призводить до недостатнього споживання нутрієнтів і руйнування ферментів.

При цих захворюваннях раціональним є використання біорегуляційного препарату Мукоза композитум[®], який відновлює структури і функції слизових оболонок органів ШКТ. Мукоза композитум[®] завершує запалення слизових ШКТ, відновлює їх структуру, нормалізує всмоктування, травлення, імунну функцію, а також сприяє нормалізації мікрофлори кишечника. До складу препарату Мукоза композитум[®] входить витяжка з ПЗ, що додатково поліпшує прогноз лікування при поєднаних захворюваннях шлунково-кишкового тракту. Розчин застосовують внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньошкірно, у разі необхідності — внутрішньовенно 1–3 рази на тиждень залежно від стану пацієнта.

При ферментній недостатності ПЗ на тлі цукрового діабету та метаболічного синдрому виникає енергодефіцит, який клінічно проявляється низькою толерантністю

до фізичних навантажень, слабкістю в різних групах м'язів, головним болем, втратою свідомості, нападами нудоти. З метою нормалізації енергетичного потенціалу клітин призначається Коензим композитум[®], який відновлює і регулює діяльність заблокованих внутрішньоклітинних ферментних систем на рівні циклу лимонної кислоти і неспецифічних каталізаторів, активує тканинне дихання і окиснювально-відновні процеси в організмі, має метаболічну, дезінтоксикаційну, антиоксидантну дію, регулює вітамінний та мінеральний обмін, усуває гіпоксію клітин та ацидоз тканин.

Відновлення енергетичного потенціалу клітин також можливе при призначенні препарату Убіхінон композитум[®]. Воно здійснюється шляхом розблокування ферментних систем на рівні дихального ланцюга мітохондрій. Убіхінон композитум[®] усуває гіпоксію клітин, сприяє олууженню рН матриксу (тканини), підвищує функціональну активність дезінтоксикаційних ферментних систем, підтримує антиокиснювальну систему. У дослідженні S.V. Girin et al. (2015) на первинних лімфоцитах людини у пробірці було показано, що Коензим композитум[®] та Убіхінон композитум[®] вдвічі посилюють активацію сукцинатдегідрогенази — ключового фермента циклу Кребса. Також показана їх ефективність у нормалізації обміну при гострих вірусних інфекціях (ГРВІ, кір, грип), інтоксикаційному синдромі, хронічних вірусних та неінфекційних рецидивуючих запальних захворюваннях (вірусний гепатит, гломерулонефрит).

Енергетичний потенціал клітини може відновлювати і Глюксаль композитум[®], який активує ферменти клітинного дихання (забезпечує передачу H⁺), відновлює баланс про- та антиоксидантних систем (синтез АТФ і активних форм кисню, запуск механізмів нейтралізації вільних радикалів), справляє виражений імунокоригуючий ефект, забезпечує виведення токсинів із клітин («вигорання» токсичної аміногрупи), ефективний захист ДНК від пошкоджень, інгібує неопластичні зміни в клітинах. При легкому енергодефіциті препаратом № 1 є Коензим композитум[®], при середньому — Убіхінон композитум[®], потім — Коензим композитум[®], при вираженому — Глюксаль композитум[®], Убіхінон композитум[®], Коензим композитум[®], і далі вони вводяться повторно за цією схемою.

Перевагами біорегуляційної терапії в комплексному лікуванні ферментної недостатності ПЗ є зменшення вираженості запально-деструктивних змін ПЗ, поліпшення зовнішньосекреторної функції ПЗ, ефективне доповнення до терапії за протоколами, зменшення дозування й тривалості прийому препаратів з небажаними побічними ефектами, збільшення терміну ремісії, поліпшення якості життя і психосоматичного стану пацієнтів.

Комплексні біорегуляційні препарати ТМ Хеель мають чіткий алгоритм складання схем лікування, легко поєднуються зі стандартами терапії, комплексно поліпшують саморегуляцію та відновлення організму, полегшують навантаження на організм, запобігають поліпрагмазії та значно поліпшують ефективність терапії.

Підготувала Тетяна Чистик ■

УДК 616.34-003.7

Дядик О.О.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Запальні захворювання кишечника та мікроскопічний коліт: сучасні підходи до морфологічної діагностики

Резюме. Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) та мікроскопічний коліт (МК) залишаються однією з найбільш складних та невирішених проблем сучасної гастроентерології. Постійний інтерес до вивчення ЗЗК та МК зумовлений зростанням захворюваності на цю патологію у всьому світі та складністю їх діагностики. Одним із найбільш вірогідних методів підтвердження ЗЗК та МК є біопсія. Однак не у всіх випадках морфологічні ознаки можуть бути використовані для встановлення діагнозу. Тому диференційну діагностику проводять за допомогою додаткових методів, із яких відомими є гістохімічне та імуногістохімічне дослідження.

Ключові слова: запальні захворювання кишечника; мікроскопічний коліт; біопсія; гістохімічне, імуногістохімічне дослідження

Біопсія є одним із найбільш вірогідних методів підтвердження патології кишечника, яка дозволяє встановлювати правильний діагноз і проводити диференційну діагностику численних видів запальних уражень кишки, зокрема онкологічної патології.

Керівництво з початкової патогістологічної діагностики запальних захворювань кишечника було вперше прийнято Британським товариством гастроентерологів (BSG) у 1997 році. Нові рекомендації BSG опубліковані у *Journal of Clinical Pathology* в 2013 році та переглянуті в 2019, 2022 роках. Згідно з ними патогістологічна оцінка біопсії має важливе значення для діагностики, класифікації та визначення лікарської тактики при хронічній ідіопатичній запальній хворобі кишечника.

У рекомендаціях BSG також відмічається, що результати морфологічного дослідження залежать від кількості, місця та адекватності взяття біопсії, дотримання вимог до фіксації, орієнтування, обробки та забарвлення колонобіоптатів. Певні вимоги до морфологічного дослідження колонобіоптатів при ЗЗК описані у спеціальних протоколах, але, на жаль, їх не завжди дотримуються. У зв'язку з цим висновок біопсії може бути дуже суб'єктивним, а клінічна картина та результати додаткових методів обстеження — не збігаються з морфологічним дослідженням. Тому необхідна взаємодія морфологічного дослідника з клініцистом.

Крім того, важливим аспектом при ЗЗК є критерії активності/хронізації захворювання, які дуже різняться. На сьогодні не доведена можливість повного відновлення структури крипт слизової оболонки товстої кишки при сучасних методах лікування ЗЗК, немає чітких критеріїв оцінки гіперплазії слизової оболонки. Для вирішення цих проблем потрібно повторно вивчити колонобіоптати з одних і тих же локалізацій до та після терапії, а також провести репрезентативну вибірку клініко-морфологічних документованих спостережень ЗЗК.

На сьогодні причинами взяття біопсії є:

- встановлення/підтвердження діагнозу ЗЗК;
- виявлення відмінностей між неспецифічним виразковим колітом (НВК) та хворобою Крона (ХК);
- встановлення/підтвердження діагнозу мікроскопічного коліту (МК);
- виключення дисплазії/пухлини;
- виключення супутніх станів або ускладнень;
- оцінка активності і хронізації захворювання;
- виявлення поширеності та протяжності процесу.

При підозрі на ЗЗК біопсія проводиться за наступними правилами: необхідно взяття не менше ніж по 2 біоптати з 5 різних відділів кишечника, навіть за відсутності ендоскопічних проявів, з орієнтацією біоптатів «верх — низ». У направленні обов'язково вказується

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Дядик Олена Олександрівна, доктор медичних наук, професор, патологоанатом, завідувач кафедри морфології, клінічної патології та судової медицини, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: alena0566@gmail.com

For correspondenc: Olena Dyadyk, MD, DSc, PhD, Professor, Pathologist, Head of the Department of Morphology, Clinical Pathology and Forensic Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: alena0566@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

клінічна та ендоскопічна картина захворювання, наявність попередніх біопсій та проведеного лікування. Морфологічна оцінка ЗЗК проводиться за шкалами Geboes (0–5), Nancy (0–4), Robart (0–33). Усі ці шкали відрізняються за критеріями та кількістю балів, однак всі вони здатні давати надійний результат, чутливий до змін активності захворювання у пацієнтів із ЗЗК.

При гістологічному дослідженні ХК вогнище має «плямисте» (частіше, ніж дифузне) запалення та/або деформацію крипт. Сегментарні зміни, ураження клубової кишки та гранулематозне запалення вказують на ХК, як і тенденція до посилення запалення в проксимальному відділі ободової кишки. Іноді ХК відрізнити від НВК та мікроскопічного коліту буває дуже складно, оскільки частково лікований НВК та МК також можуть демонструвати сегментарне запалення. Зворотний ілеїт виникає при НВК, тоді як епітеліоїдно-клітинні гранульози зустрічаються у половині пацієнтів з ХК. Криптолітичні гранульози спостерігаються при НВК, дивертикулярному запаленні тощо, але вони неспецифічні для цих захворювань.

Жодна гістологічна ознака не є діагностичною для НВК, крім комбінації базального плазмцитозу, дифузної атрофії, викривлення крипт, нерівності поверхні ворсинок та виснаження слизу. Нерівномірний розподіл запалення в біоптатах (операційному матеріалі) може виникати у пацієнтів із тривалим захворюванням або після лікування. Тому діагноз НВК найбільш коректний з урахуванням клініко-ендоскопічних даних.

При дослідженні біоптатів кишки слід оцінювати стан епітелію слизової оболонки (виразки, ерозії, десквамація, дистрофічні та гіперпластичні зміни), архітектуру крипт, наявність фіброзу за допомогою гістохімічного та імуногістохімічного методів (ГХ, ІГХ), особливості епітеліальної проникності (ІГХ — клаудини), характер та стан запального інфільтрату слизової оболонки (ІГХ), наявність крипти, утворення крипт-абсцесів (ІГХ). Також оцінюється стан перикрипталних міофібробластів, наявність міофібробластів/фібробластів у клітинних інфільтратах, у зоні власної пластинки, ступень фіброзування (ІГХ), стан судин, наявність склерозу (ГХ, ІГХ), проліферативна активність (ІГХ — p53, Ki-67).

Рекомендації BSG щодо внесення захворювання до категорії ЗЗК та МК на підставі гістологічних ознак пропонують, що жодна гістологічна ознака не може використовуватись ізольовано для встановлення діагнозу ЗЗК, його підтипу та МК. Гістологічні ознаки можуть лише превалювати в одній групі ЗЗК, МК над іншою. Діагностична точність підвищується, якщо враховується відразу декілька ознак, аналізуються зміни в межах одного або декількох відділів кишки та враховується клінічна картина захворювання.

ГХ-дослідження при ХК за допомогою PAS-реакції, як правило, демонструє сегментарне ураження тонкої або товстої кишки, а також гранулематозне запалення від власної пластинки до верхніх відділів поширеного клітинного інфільтрату. ІГХ-дослідження ХК показує відсутність змін перикрипталних міофібробластів, виражений базальний плазмцитоз, макрофагальну реакцію, зниження секреції муцинів MUC-2 і MUC-4,

превалювання в клітинному складі CD20 (В-лімфоцити) та CD3 (Т-лімфоцити). У клітинному інфільтраті збільшується кількість імуносупресорних Т-клітин. При ремісії ХК спостерігається збільшення експресії MUC-2 і MUC-4.

При НВК ГХ-дослідження (PAS-реакція) виявляє дифузне запалення, щілоподібні виразки, крипт-абсцеси та різке зниження муцину. ІГХ-дослідження демонструє наявність CD3 і CD20 клітин, зниження експресії TTF1 (фактор транскрипції щитоподібної залози-1) та збільшення CD3 та CD8+ у клітинних інфільтратах. Відсутні перикрипталні міофібробласти/фібробласти, плазматичні клітини, гладком'язовий актин. При лікуванні НВК з досягненням ремісії знову з'являється гладком'язовий актин, збільшується TTF1 та знижується CD8+.

Для диференціальної діагностики ЗЗК існують морфологічні критерії, які дозволяють відрізнити НВК та ХК. Так, при НВК виявляються значні порушення слизової оболонки товстої кишки (СОТК) — звивисті вкорочені крипти, які розташовані нерівномірно, недостатність *muscularis mucosa*, порушення безперервності перикрипталних міофібробластів. Загальна структура СОТК при ХК переважно збережена, включно з перикрипталними міофібробластами, однак у краях виразок, у місцях загоєння загальна будова слизової оболонки може бути порушена. Запальний процес при НВК зазвичай дифузний, рівномірний, тоді як при ХК виявляється переважно різний ступінь вираженості інфільтрації у різних ділянках тканини. Навіть у межах одного зразка відрізняється склад клітинної інфільтрації та його розподіл у слизовій оболонці.

При НВК уражається переважно слизова оболонка товстої кишки, при ХК — усі шари стінки кишки. Для ХК характерні епітеліоїдно-клітинні гранульози (мікрогранульози, гранульомоподібні утворення) різного розміру, скупчення макрофагів, включно інколи і з великими епітеліоїдними клітинами. Також спостерігаються васкуліти, які є різними за ступенем вираженості та гостроти, за характером запалення та склерозом стінки судин. Для НВК гранульози та васкуліти не характерні.

Зменшення або зникнення муцину, зменшення кількості келихоподібних клітин у криптах, розмірів вакуоль, які містять муцин, зміни у складі муцину спостерігаються при НВК. При ХК секреція муцину збережена, а її зменшення відмічається тільки у краях виразки. Для НВК характерно зниження інтенсивності забарвлення муцину при PAS-реакції, нейтрофільна інфільтрація; при ХК спостерігається збереження інтенсивності PAS-реакції та відсутність нейтрофільної інфільтрації. Крім того, при НВК виявляються перикрипталне скупчення нейтрофілів, лейкопедез із формуванням крипт-абсцесів при збереженні епітелію крипт. Крипт-абсцеси при ХК зустрічаються дуже рідко та супроводжуються руйнацією епітелію крипт.

Мікроскопічний коліт — це хронічне запальне захворювання товстої кишки, яке часто викликає хронічну водянисту діарею, що може супроводжуватися болем у животі, невідкладними позивами та нетриманням калу. Ці симптоми призводять до погіршення якості життя та збільшення витрат на охорону здоров'я.

Діагноз МК ґрунтується на гістологічному дослідженні множинних біопсії слизової оболонки товстої кишки, які часто не виявляють жодних змін або ці зміни незначні при ендоскопічному дослідженні. Виділяють два основні гістологічні підтипи МК — колагенозний коліт і лімфоцитарний коліт, інколи — неповний і варіантний коліт.

МК вперше був описаний Lindstrom у 1976 році, у 1982 році Lazenby et al. були запропоновані терміни «лімфоцитарний коліт» та «мікроскопічний коліт». Епідеміологічні дослідження Lindstrom свідчать про зростання захворюваності на МК і його поширеності, що досягли рівня ХК та НВК у деяких популяціях. Макроскопічні зміни слизової оболонки товстої кишки при МК, як правило, відсутні, тому діагноз ґрунтується на конкретних гістологічних результатах біопсії товстої кишки.

Звісно, що біологічні механізми, що призводять до МК, значною мірою неясні та, ймовірно, гетерогенні. Специфічні імунні профілі та особливості захворювання свідчать про неконтрольовану імунну відповідь на різні агенти, які знаходяться в просвіті кишки та в слизовій оболонці генетично схильних осіб. МК має ознаки імуноопосередкованого захворювання із порушенням адаптивної імунної системи з цитотоксичними реакціями. Крім того, при МК встановлена активація позитивних Т-клітин — CD4+ та CD8+, знижене відношення позитивних Т-лімфоцитів до CD8, FOX P3 і СВ4.

Ключову роль у колагенозному коліті відіграють еозинофіли. Доведено, що при колагенозному коліті у пробах фекалій збільшується концентрація еозинофільного катіонного білка та еозинофільного білка X. Гістологічною ознакою колагенозного коліту є значно потовщена колагенова смуга (> 10 мкм) під поверхневим епітелієм, до якої можуть бути залучені капіляри та запальні клітини. Також спостерігається пошкодження поверхневого епітелію з відшаруванням поверхневих епітеліальних клітин.

З моменту створення діагностичних критеріїв МК відбулися важливі зміни в концепції та діагностичних методах цього захворювання, з'явилися нові терміни — «мікроскопічний неповний коліт», що включає «колагенозний неповний коліт» і «лімфоцитарний неповний коліт». Однак, незважаючи на ці досягнення, у вивченні МК існують і діагностичні проблеми, які полягають у наступному:

- які гістологічні методи потрібно застосовувати, щоб правильно відрізнити МК, неповний МК та легкі запальні зміни;
- як бути з випадками діагностичної невизначеності;
- як мінімізувати варіативність діагнозу між лікарями-патологами.

Для вирішення цих проблем допомогою є втілення систем автоматичного аналізу та можливості онлайн-консультування зі скануванням препаратів з іншими фахівцями.

Висновки

— Діагностика ЗЗК — ХК, НВК та МК значно полегшується шляхом обговорення мультидисциплінарної групи з клініцистами та у присутності патологоанато-

ма. Рекомендовані регулярні багатопрофільні зустрічі команди для обговорення пацієнтів із ЗЗК та МК при складній діагностиці;

— біопсійний матеріал не у всіх випадках дозволяє говорити про наявність ХК, НВК або МК. Поряд з цим у частині випадків біопсія дозволяє оцінювати ті чи інші зміни на користь певного запального захворювання кишечника, що може підштовхнути клініциста до подальших досліджень та динамічного спостереження за хворим, оцінити ступень активності та/або хронізації захворювання;

— у 5–15 % пацієнтів із ЗЗК після проведення ендоскопічного та гістологічного дослідження неможливо відрізнити ХК або НВК, тому в цих випадках вони позначаються як некласифіковані ЗЗК. Некласифікований коліт частіше зустрічається у дітей, ніж у дорослих пацієнтів;

— якщо ознаки все ще не визначені після колектомії, гістологічні дані описуються та оцінюються як невизначений коліт;

— жодну морфологічну ознаку не можна використовувати ізольовано для встановлення діагнозу ЗЗК, МК або їх підтипів. Морфологічні ознаки можуть лише превалювати в одній групі ЗЗК, МК над іншою;

— гістохімічне та імуногістохімічне дослідження залишаються відомими додатковими методами для диференційної діагностики різних захворювань кишечника, зокрема ЗЗК та МК;

— гістохімічне та імуногістохімічне дослідження дозволяють відокремлювати певні функціональні стани, а саме синдром подразненої кишки, від ЗЗК;

— гістохімічне та імуногістохімічне дослідження доцільно використовувати для діагностики ЗЗК, МК та диференційної діагностики НВК та ХК, підтипів МК, морфологічної оцінки наявності та ступеня активності/хронізації захворювання;

— ІГХ-дослідження дозволяє встановлювати наявність, склад, щільність та поширеність клітинного інфільтрату;

— у слизовій оболонці товстої кишки при НВК різного ступеня активності активація проліферативного потенціалу (Ki-67, p53) епітеліальних клітин кишкових залоз потребує певної онкологічної настороженості;

— потрібні подальші проспективні дослідження для уточнення природи та патогенезу мікроскопічного коліту, який підтверджений перевіреними критеріями для оцінки захворювання;

— діагноз мікроскопічного коліту ґрунтується на гістологічному дослідженні;

— існують два основні гістологічні підтипи МК — колагенозний коліт і лімфоцитарний коліт, але може бути неповний МК з меншою кількістю гістологічних ознак.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури знаходиться в редакції.

Отримано/Received 02.07.2024

Рецензовано/Revised 10.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 14.08.2024 ■

Information about author

Olena Dyadyk, MD, DSc, PhD, Professor, Pathologist, Head of the Department of Morphology, Clinical Pathology and Forensic Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: alena0566@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.O. Dyadyk

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Inflammatory bowel diseases and microscopic colitis:
modern approaches to morphological diagnosis**

Abstract. Inflammatory bowel diseases (IBD) and microscopic colitis (MC) remain one of the most complex and unsolved problems of modern gastroenterology. Constant interest in the study of IBD and MC is due to the increasing incidence of this pathology worldwide and the complexity of diagnosis. Biopsy is one of the most reliable methods to confirm IBD and MC. However, not always

morphological features can be used to establish a diagnosis. Therefore, differential diagnosis is carried out with the help of additional methods, of which histochemical and immunohistochemical studies are well-known.

Keywords: inflammatory bowel diseases; microscopic colitis; biopsy; histochemical, immunohistochemical research

Посттрансляційні модифікації гістонів, пов'язані з розвитком метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. Частина 1. Загальні положення

Резюме. На основі аналізу літературних джерел бази даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE автори статті наводять загальні положення стосовно посттрансляційних модифікацій гістонів (невеликих білків з молекулярною масою 10–15 кДа, що становлять найбільшу частину ядерних протеїнів), які пов'язані з розвитком метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. Автори підкреслюють, що посттрансляційні модифікації гістонів регулюють активність експресії генів, причому кожен з цих типів по-різному змінює структуру хроматину і, як наслідок, експресію генів. У даний час ідентифікували понад 20 типів модифікацій гістонових протеїнів (ацетилювання, біотинілювання, бутирилювання, 2-гідроксибутирилювання, АДФ-рибозилування, N-формілювання, гідроксилювання, глікозилювання, глутарилування, дофамінілювання, ізомеризація проліну і карбонілювання аспарагінової кислоти, кротонілювання, лактилювання, малонілювання, метилування, пропіонілювання, сукцинілювання, сумоїлювання, убіквітинування, фосфорилювання, цитрулінування). Епігенетичні й епітранскриптомні зміни індуються способом життя, особливо характером дієти і фізичного навантаження, впливом екзогенних та ендогенних факторів. Пролонговані епігенетичні зміни, які визначають експресію цільових генів, можуть супроводжуватися розвитком метаболічних порушень і прогресуванням метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. Модифікація гістонів здійснюється сайт-специфічними ферментами: райтерами, які встановлюють маркер, і ластиками, що «стирають» маркер. Посттрансляційні модифікації гістонів змінюють локальне фізико-хімічне середовище і, виходячи з цього, безпосередньо впливають на структуру нуклеосоми і хроматину. Також посттрансляційні модифікації N- і C-термінальних хвостів гістонових білків виступають як доки-сайти, які рекрутують специфічні молекулярні ридери. Ридери гістонових модифікацій можуть виконувати свою роль як у внутрішньонуклеосомному просторі, модифікуючи суміжні сайти гістонів або рекрутуючи фактори транскрипції, активатори й репресори транскрипції, так і в міжнуклеосомному просторі. Автори також описують патофізіологічне значення посттрансляційних модифікацій гістонів у розвитку метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки, діагностичну цінність епігенетичних біомаркерів і можливості медикаментозного управління модифікаціями гістонів для досягнення інгібування активності патологічного процесу.

Ключові слова: діти; ожиріння; метаболічно асоційована жирова хвороба печінки; посттрансляційні модифікації гістонів

Вступ

Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) є прогресуючим захворюванням, яке дебютує з виникнення простого стеатозу печінки, з поступовим розвитком стеатогепатиту, фіброзу і цирозу печінки і, можливо, гепатоцелюлярної карциноми в поєднанні з метаболічними порушеннями [1, 2].

Одним з епігенетичних механізмів, що бере участь у патогенезі МАЖХП, є процес посттрансляційних модифікацій (ПТМ) гістонів, які змінюють стан хроматину [3–6]. Уперше ПТМ гістонів було виявлено Vincent G. Allfrey та співавт. [7] у 1964 році, але лише через 30 років з'явилися вірогідні докази того, що саме гістонацетилтрансферази формують епігене-

тичні гістонові маркери, які регулюють активність транскрипції [8].

Посттрансляційні модифікації гістонів (ацетилювання, малонілювання, метилювання, фосфорилування, убіквітинування та інші) регулюють активність експресії генів, причому кожен з типів ПТМ гістонів по-різному змінює структуру хроматину і, як наслідок, експресію генів [9]. Наприклад, ацетилювання гістонів зазвичай сприяє активації транскрипції, тоді як деацетилювання репресує транскрипцію генів [10]. Епігенетичні й епітранскриптомні зміни відбуваються як до, так і під час розвитку МАЖХП. Продемонстровано, що епігенетичні й епітранскриптомні зміни індукуються способом життя, особливо характером дієти й фізичного навантаження, впливом екзогенних та ендогенних факторів. Пролонговані епігенетичні зміни, які визначають експресію цільових генів, можуть супроводжуватися розвитком метаболічних порушень і прогресуванням МАЖХП [11]. Аберантні ПТМ гістонів можуть призводити до зміни транскрипції певних генів, які беруть участь у вуглеводному, ліпідному обміні, інсулін-асоційованих сигнальних шляхах, запальній реакції. Патогенна модуляція рівня активності транскрипції цих генів робить свій внесок як у розвиток стеатозу, фіброзу печінки, так і в індукцію метаболічних порушень, зокрема інсулінорезистентності. Продемонстровано, що розвиток і прогресування МАЖХП пов'язані з характером профілю метилювання, ацетилювання, убіквітинування, фосфорилування гістонів [5, 12].

У цьому огляді ми описуємо механізми ПТМ гістонів, їх патофізіологічне значення в розвитку МАЖХП, висвітлюємо діагностичну цінність епігенетичних біомаркерів і можливості медикаментозного управління модифікаціями гістонів для досягнення інгібування активності патологічного процесу.

Посттрансляційні модифікації гістонів

Сукупність дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) і гістонів, організованих у нуклеосому, негістонових білків і РНК, що містяться в ядрі еукаріотів, отримала назву «хроматин». Нуклеосома є первинною структурою просторової організації геному, яка характеризується компактизацією ДНК за рахунок спіралеподібного намотування молекули ДНК на глобулу гістонових білків. Взаємодія ДНК і гістонових білків обумовлена тим, що молекула ДНК є негативно зарядженим полімером, суміжні ділянки якого електростатично відштовхуються одна від одної, у той час як поверхня білкової глобули мінімальної нуклеосоми, організованої гістоновими білками, несе позитивний заряд. Електростатична взаємодія забезпечує фолдування ДНК. Взаємодія білкової глобули з ДНК формує фундаментальну організаційну одиницю хроматину — нуклеосомну частинку [13, 14].

Гістони — це невеликі білки з молекулярною масою 10–15 кДа, що становлять найбільшу частину ядерних протеїнів. Виділяють п'ять основних типів гістонів: H1, H2A, H2B, H3 і H4 [15]. У геномі людини ідентифіковано 57 варіантів гістонів, які кодуються 94

генами. Молекули гістонових білків характеризуються трипартитурною структурою, організованою центральним глобулярним доменом й оточуючими його N- і C-термінальними частинами. Неструктурований хвіст N-термінальної частини гістонів розташовується за межами нуклеосоми і піддається різним ПТМ. Висококонсервативний глобулярний домен містить три α -спіралі і бере участь у гістон-гістонових і гістон-ДНК взаємодіях. C-термінальні домени всіх гістонів, за винятком гістонів H1 і H2A, є відносно короткими послідовностями. C-термінальна частина H2A бере участь у транслокації хроматину і виступає як модуль розпізнавання лінкерного гістону H1 [16, 17]. Тетрамер (H3-H4)₂ і два димери H2A-H2B формують білкову глобулу мінімальної нуклеосоми. У центрі гістонового октамеру знаходиться вільний простір — нуклеосомна пора. Білкова глобула і 147 пар нуклеотидів ДНК становлять ядро нуклеосомної частинки (nucleosome core particle — NCP), а комплекс NCP з ділянками ДНК, що з'єднують сусідні NCP, є нуклеосомою. Взаємодія ДНК із гістонами відбувається переважно за допомогою фосфатних груп ДНК. Нуклеосома є базовою структурною одиницею першого рівня упаковки ДНК у хроматині [18, 19].

Прив'язка ДНК до гістонового октамеру, вигини молекули ДНК на поверхні октамеру, упаковка хроматину в компактні хроматинові структури вищого порядку маскують регуляторні послідовності ДНК та інгібують послідовності, що специфічно розпізнаються більшістю факторів транскрипції. Для забезпечення доступності ДНК для факторів транскрипції функціонують механізми, які індукують рухливість нуклеосом і знижують рівень компактизації хроматину, тим самим збільшуючи доступність регуляторних елементів ДНК, що дозволяє послідовним таргетним ДНК зв'язуватися зі специфічними регуляторами, які індукують і підтримують активність транскрипції. Дані структурні перебудови хроматину регулюються двома групами молекулярних комплексів, одна з яких здійснює ПТМ гістонів, а інша зумовлює ремоделювання хроматину. Посттрансляційні модифікації гістонів і лінкерна ДНК значною мірою діють незалежно, регулюючи зв'язування білка з хроматином. Атлас модифікацій регуляції стану хроматину (Modification Atlas of Regulation by Chromatin States — MARCS; <https://marcs.helmholtz-munich.de/>) надає інструменти для проведення поглибленого аналізу хроматин-залежного управління геномом [20, 21].

У даний час ідентифіковано понад 20 типів ПТМ гістонових протеїнів (ацетилювання, біотинілювання, бутирилювання, 2-гідроксибутирилювання, АДФ-рибозилування, N-формілювання, гідроксилування, глікозилування, глутарилування, дофамінілювання, ізомеризація проліну і карбонілювання аспарагінової кислоти, кротонілювання, лактилювання, малонілювання, метилювання, пропіонілювання, сукцинілювання, сумоїлювання, убіквітинування, фосфорилування, цитрулінування), які регулюють активність експресії генів без зміни послідовності ДНК (табл. 1) [5, 22, 23].

Таблиця 1 — Номенклатура ПТМ гістонів [10, 24–26]

Тип модифікації	Амінокислота (символ)	Рівень модифікації	Абревіатура модифікації	Приклади позначень	Цільові сайти
1	2	3	4	5	6
β-N-глікозилування	Серин (S)	Моно-	glc	H3S10glc	H2A (H2AT101) H2B (H2BS36, H2BT52, H2BS55, H2BS56, H2BS64, H2BS19, H2BS112, H2BS123) H3 (H3S10, H3T32) H3.3 (H3.3T80) H4 (H4S47)
	Треонін (T)	Моно-	glc	H3T32glc	
Ацетилювання	Лізин (K)	Моно-	ac	H4K5ac	H1 (H1K16, H1K33, H1S35, H1K45, H1S50, H1K51, H1K63, H1K74, H1K96, H1K99, H1K105, H1S112, H1K167, H1K168, H1K190) H2A (H2AK5, H2AK9, H2AK36, H2AK74, H2AK95, H2AK118, H2AK127, H2AK129) H2B (H2BK5, H2BK11, H2BK12, H2BK15, H2BK16, H2BK20, H2BK23, H2BK24, H2BK57, H2BK108, H2BK116, H2BK120, H2BK125) H3 (H3K4, H3K9, H3S10, H3K14, H3K18, H3K22, H3K23, H3K27, H3S28, H3K36, H3K37, H3K56, H3K64, H3K79, H3T80, H3K115, H3K122) H4 (H4K5, H4K8, H4K12, H4K16, H4K77, H4K79, H4K91)
Біотинілювання	Лізин (K)	Моно-	bio	H2AK9bio	H2A (H2AK9, H2AK13, H2AK125, H2AK127, H2AK129) H3 (H3K4, H3K9, H3K18, H3K23) H4 (H4K8, H4K12)
Бутирилювання	Лізин (K)	Моно-	buty	H4K5buty	H3 (H3K14, H3K27) H4 (H4K5, H4K8, H4K12, H4K16, H4K31, H4K44, H4K77, H4K79, H4K91)
2-гідроксипропілювання	Лізин (K)	Моно	hib	H4K5hib	H1 (H1K25, H1K26, H1K33, H1K45, H1K51, H1K62, H1K63, H1K74, H1K80, H1K84, H1K89, H1K96, H1K109) H2A (H2AK5, H2AK9, H2AK36, H2AK74, H2AK75, H2AK95, H2AK118) H2B (H2BK5, H2BK12, H2BK20, H2BK23, H2BK24, H2BK34) H3 (H3K4, H3K9, H3K14, H3K18, H3K23, H3K27, H3K36, H3K56, H3K64, H3K79, H3K122) H4 (H4K5, H4K8)
	Тирозин (Y)	Ди-	oh	H4Y51oh	H1 (H1Y70) H2A (H2AY39) H2B (H2BY37, H2BY83) H4 (H4Y51, H4Y88)
Глутарилування	Лізин (K)	Моно-	gl	H2BK5gl	H2B (H2BK5, H2BK116, H2BK120)
	Аспарагінова кислота (D)	<i>cis/trans</i>	iso	H2BD25iso	H2B (H2BD25)
Ізомеризація аспарагінової кислоти	Пролін (P)	<i>cis/trans</i>	iso	H3P38iso	H3 (H3P16, H3P30, H3P38)
	Лізин (K)	Моно-	cr	H2BK5cr	H1 (H1K33, H1K63, H1K84, H1K89, H1K96, H1K158, H1K167) H1.2 (H1.2K89, H1.2K167) H2A (H2AK36, H2AK95, H2AK118, H2AK119, H2AK125) H2B (H2BK5, H2BK11, H2BK12, H2BK15, H2BK16, H2BK20, H2BK23, H2BK34, H2BK108, H2BK116) H3 (H3K4, H3K9, H3K18, H3K23, H3K27, H3K56, H3K122) H4 (H4K5, H4K8, H4K12, H4K16, H4K59, H4K77, H4K91)
Малонілювання	Лізин (K)	Моно	ma	H3K14ma	H1 (H1K33, H1K45, H1K62, H1K63, H1K74, H1K84, H1K89, H1K96, H1K105, H1K159) H2A (H2AK95) H2B (H2BK5, H2BK34, H2BK46, H2BK108, H2BK116, H2BK120) H3 (H3K14, H3K18, H3K23, H3K56, H3K79, H3K122) H4 (H4K8, H4K31, H4K77, H4K79)
	Аргінінові залишки	Моно-	me1	H3R2me1	
Метилування	Аргінін (R)	Ди-, симетричний	me2s	H2AR2me2s	H2A (H2AR11me2, H2AR20me2, H2AR29me2a, H2AR42me1, H2AR71me1, H2AR88me1) H2B (H2BR79me1, H2BR86me1, H2BR92me1, H2BR99me1) H3 (H3R2me1, H3R2me2a, H3R2me2s, H3R8me2s, H3R8me2a, H3R8me2s, H3R17me2a, H3R26me2a, H3R42me2a, H3R63me1, H3R128me1) H4 (H4R3me, H4R3me2a, H4R3me2s, H4R17me1, H4R19me2, H4R19me1, H4R23me1, H4R23me2, H4R35me1, H4R67me1, H4R92me1)
		Ди-, асиметричний	me2a	H4R8me2a	

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5	6
Метилювання	Лізин (К)	Моно-	me1	НЗК9me1	Лізинового залишку Н1 (Н1К16me2, Н1К21me2, Н1К25me2, Н1К33me1, Н1К51me1, Н1К62me1, Н1К63me1, Н1К69me1, Н1К89me1, Н1К105me1, Н1К128me1, Н1К147me1, Н1К167me1, Н1К186me1) Н2А (Н2АК9me1, Н2АК9me2, Н2АК12me3, Н2ВК15me1, Н2ВК20me1, Н2ВК23me1, Н2ВК23me2, Н2ВК34me1, Н2ВК43me1, Н2ВК46me1, Н2ВК47me1, Н2ВК57me1, Н2ВК57me2, Н2ВК89me1, Н2ВК108me1, Н2ВК116me1) Н3 (Н3К4me1, Н3К4me2, Н3К4me3, Н3К9me1, Н3К9me2, Н3К9me3, Н3К14me1, Н3К14me2, Н3К14me3, Н3К18me1, Н3К23me1, Н3К27me2, Н3К27me3, Н3К36me1, Н3К36me2, Н3К36me3, Н3К37me1, Н3К56me1, Н3К56me3, Н3К64me1, Н3К79me1, Н3К79me2, Н3К79me3, Н3К122me1, Н3К122me2) Н4 (Н4К6me3, Н4К12me1, Н4К16me1, Н4К16me3, Н4К20me1, Н4К20me2, Н4К20me3, Н4К31me1, Н4К31me2, Н4К31me3, Н4К39me1, Н4К39me2, Н4К39me3)
		Ди-	me2	НЗК9me2	Н2А (Н2АК9me1, Н2АК9me2, Н2АК12me3, Н2ВК15me1, Н2ВК20me1, Н2ВК23me1, Н2ВК23me2, Н2ВК34me1, Н2ВК43me1, Н2ВК46me1, Н2ВК47me1, Н2ВК57me1, Н2ВК57me2, Н2ВК89me1, Н2ВК108me1, Н2ВК116me1) Н3 (Н3К4me1, Н3К4me2, Н3К4me3, Н3К9me1, Н3К9me2, Н3К9me3, Н3К14me1, Н3К14me2, Н3К14me3, Н3К18me1, Н3К23me1, Н3К27me2, Н3К27me3, Н3К36me1, Н3К36me2, Н3К36me3, Н3К37me1, Н3К56me1, Н3К56me3, Н3К64me1, Н3К79me1, Н3К79me2, Н3К79me3, Н3К122me1, Н3К122me2) Н4 (Н4К6me3, Н4К12me1, Н4К16me1, Н4К16me3, Н4К20me1, Н4К20me2, Н4К20me3, Н4К31me1, Н4К31me2, Н4К31me3, Н4К39me1, Н4К39me2, Н4К39me3)
		Три-	me3	НЗК9me3	Н3 (Н3К4me1, Н3К4me2, Н3К4me3, Н3К9me1, Н3К9me2, Н3К9me3, Н3К14me1, Н3К14me2, Н3К14me3, Н3К18me1, Н3К23me1, Н3К27me2, Н3К27me3, Н3К36me1, Н3К36me2, Н3К36me3, Н3К37me1, Н3К56me1, Н3К56me3, Н3К64me1, Н3К79me1, Н3К79me2, Н3К79me3, Н3К122me1, Н3К122me2) Н4 (Н4К6me3, Н4К12me1, Н4К16me1, Н4К16me3, Н4К20me1, Н4К20me2, Н4К20me3, Н4К31me1, Н4К31me2, Н4К31me3, Н4К39me1, Н4К39me2, Н4К39me3)
Пропіонілювання	Лізин (К)	Моно-	prop	НЗК23prop	Н2А (Н2АК125) Н3 (Н3К23, Н3К56) Н4 (Н4К5, Н4К8, Н4К12, Н4К16, Н4К31, Н4К44, Н4К77, Н4К79, Н4К91)
		Моно	succ	Н2АК9succ	Н1 (Н1К33, Н1К45, Н1К62, Н1К63, Н1К74, Н1К84, Н1К89, Н1К96, Н1К105, Н1К120) Н2А (Н2АК9, Н2АК13, Н2АК36, Н2АК95) Н2В (Н2ВК5, Н2ВК34, Н2ВК37, Н2ВК43, Н2ВК46, Н2ВК85, Н2ВК108, Н2ВК116, Н2ВК120) Н3 (Н3К14, Н3К23, Н3К27, Н3К56, Н3К79, Н3К122) Н4 (Н4К12, Н4К31, Н4К77, Н4К79, Н4К91)
Сумоїлювання	Лізин (К)	Моно-	su	НЗК14su	Н1 (Н1К63) Н2А (Н2АК118, Н2АК126) Н2В (Н2ВК5, Н2ВК6, Н2ВК7, Н2ВК16, Н2ВК17, Н2ВК20, Н2ВК108, Н2ВК116, Н2ВК120) Н3 (Н3К14, Н3К18, Н3К23, Н3К56, Н3К79, Н3К122) Н4 (Н4К5, Н4К8, Н4К12, Н4К16, Н4К20)
		Моно-	ub1	Н2АК119ub1	Н1 (Н1К33, Н1К45, Н1К51, Н1К63, Н1К74, Н1К89, Н1К96, Н1К105, Н1К109, Н1К116, Н1К126, Н1К139, Н1К159, Н1К167) Н2А (Н2АК15, Н2АК36, Н2АК95, Н2АК118, Н2АК119, Н2АК125) Н2В (Н2ВК20, Н2ВК34, Н2ВК46, Н2ВК57, Н2ВК108, Н2ВК116, Н2ВК120) Н3 (Н3К14, Н3К18, Н3К23, Н3К27, Н3К36, Н3К56, Н3К79, Н3К122) Н4 (Н4К31, Н4К59, Н4К77, Н4К91)
АДФ-рибозилування	Глутамат (Е)	Моно-	arg1	Н1Е2arg1	Н1 (Н1Е2, Н1Е15, Н1Е116, Н1К21) Н1.3 (Н1.3Р33)
		Моно-	arg1	Н2АК13arg1	Н2А (Н2АК13) Н2В (Н2ВЕ2, Н2ВК30) Н3 (Н3К27, Н3К37) Н4 (Н4К16)
		Полі-	argn	Н2ВЕ2argn	Н1 (Н1К16, Н1К33, Н1К45, Н1К62, Н1К63, Н1К74, Н1К80, Н1К84, Н1К89, Н1К96, Н1К139, Н1К159) Н1.4 (Н1.4К64, Н1.4К85, Н1.4К97) Н2А (Н2АК36, Н2АК95, Н2АК118) Н2В (Н2ВК5, Н2ВК34, Н2ВК43, Н2ВК44, Н2ВК46, Н2ВК47, Н2ВК108, Н2ВК109, Н2ВК116, Н2ВК120) Н3 (Н3К18, Н3К23, Н3К56, Н3К64, Н3К79, Н3К122) Н4 (Н4К12, Н4К31, Н4К59, Н4К77, Н4К79, Н4К91)
Фосфорілювання	Серин (S)	Моно-	ph	Н3S10ph	Н1 (Н1S1, Н1Т3, Н1S35, Н1S40, Н1S54, Н1Y70, Н1ТТ45, Н1ТТ64, Н1S172, Н1ТТ79) Н2А (Н2АS1, Н2АV50, Н2АТ59, Н2АТ101, Н2АТ120, Н2АS122) Н2В (Н2ВS6, Н2ВS14, Н2ВS32, Н2ВS36, Н2ВТ52, Н2ВS56, Н2ВS64, Н2ВS75, Н2ВS87, Н2ВТ88, Н2ВS91, Н2ВТТ15, Н2ВТТ19) Н3 (Н3Т3, Н3Т6, Н3S10, Н3Т11, Н3S28, Н3Y41, Н3Т45, Н3S57, Н3Т80, Н3S86, Н3Т107, Н3Т118) Н4 (Н4S1, Н4Н18, Н4S47, Н4Y51, Н4Y72, Н4Н75, Н4Y88)
		Моно-	ph	Н3Т11ph	Н1 (Н1S1, Н1Т3, Н1S35, Н1S40, Н1S54, Н1Y70, Н1ТТ45, Н1ТТ64, Н1S172, Н1ТТ79) Н2А (Н2АS1, Н2АV50, Н2АТ59, Н2АТ101, Н2АТ120, Н2АS122) Н2В (Н2ВS6, Н2ВS14, Н2ВS32, Н2ВS36, Н2ВТ52, Н2ВS56, Н2ВS64, Н2ВS75, Н2ВS87, Н2ВТ88, Н2ВS91, Н2ВТТ15, Н2ВТТ19) Н3 (Н3Т3, Н3Т6, Н3S10, Н3Т11, Н3S28, Н3Y41, Н3Т45, Н3S57, Н3Т80, Н3S86, Н3Т107, Н3Т118) Н4 (Н4S1, Н4Н18, Н4S47, Н4Y51, Н4Y72, Н4Н75, Н4Y88)
		Моно-	ph	Н3Y41ph	Н1 (Н1S1, Н1Т3, Н1S35, Н1S40, Н1S54, Н1Y70, Н1ТТ45, Н1ТТ64, Н1S172, Н1ТТ79) Н2А (Н2АS1, Н2АV50, Н2АТ59, Н2АТ101, Н2АТ120, Н2АS122) Н2В (Н2ВS6, Н2ВS14, Н2ВS32, Н2ВS36, Н2ВТ52, Н2ВS56, Н2ВS64, Н2ВS75, Н2ВS87, Н2ВТ88, Н2ВS91, Н2ВТТ15, Н2ВТТ19) Н3 (Н3Т3, Н3Т6, Н3S10, Н3Т11, Н3S28, Н3Y41, Н3Т45, Н3S57, Н3Т80, Н3S86, Н3Т107, Н3Т118) Н4 (Н4S1, Н4Н18, Н4S47, Н4Y51, Н4Y72, Н4Н75, Н4Y88)
Цитрулінування	Аргінін(Р)	Моно-	cit	Н3R17cit	Н1 (Н1R53, Н1R54) Н2А (Н2АR3) Н3 (Н3R2, Н3R8, Н3R17, Н3R26) Н4 (Н4R3, Н4R3me1, Н4R17)

Більшість ПТМ локалізуються на аміно- та карбокситермінальних регіонах гістонових білків. Проте деякі ПТМ гістонів відбуваються на глобулярних доменах. Модифікація гістонів здійснюється сайт-специфічними ферментами: райтерами, які встановлюють маркер, і ластиками, що «стирають» маркер. ПТМ гістонів змінюють локальне фізико-хімічне середовище і, отже, безпосередньо впливають на структуру нуклеосоми і хроматину. Також ПТМ N- і C-термінальних хвостів гістонових білків виступають як доки-сайти, що рекрутують специфічні молекулярні ридери. Ридери гістонових модифікацій можуть виконувати свою дію як у внутрішньонуклеосомному просторі, модифікуючи суміжні сайти гістонів або рекрутуючи фактори транскрипції, активатори й репресори транскрипції, так і в міжнуклеосомному просторі. Однак ридери деяких гістонових ПТМ, таких як АДФ-рибозилування, сумоїлювання, убіквітинування, ще не ідентифіковані. Маркери, що встановлюються райтерами, знімаються специфічними ферментами (ластиками). Більшість гістонових ПТМ перебувають у постійних динамічних флуктуаціях [27–30]. Метилування й ацетилювання лізинового залишку на N-кінцевому хвості гістонів виділяються як ПТМ, що мають найбільший вплив на експресію генів [31].

У 2000 році Браян Д. Страл (Brian D. Strahl) і К. Девід Алліс (C. David Allis) [32] запропонували гіпотезу гістонового коду, згідно з якою комбінаційні дії різних гістонових ПТМ формують епігенетичний ландшафт хроматину, модулюючи активність базової ДНК і підтримуючи стабільність геному в поколіннях.

Ландшафт ПТМ окремого регіону, пов'язаний з активністю транскрипції генів, подано в табл. 2.

Встановлено, що гетерохроматин характеризується низьким рівнем ацетилювання і високим рівнем

метилування лізину в положенні 9 і 27 послідовності амінокислотних залишків молекули гістону H3 (H3K9 і H3K27), тоді як еухроматин — високим рівнем ацетилювання H3ac і H4ac, а також триметилування лізину в положенні 4, 36 і 79 молекули гістону H3 (H3K4me3, H3K36me3 і H3K79me3). Маркери H3K4me3 і H3K36me3 пов'язані з активацією транскрипції, тоді як маркери H3K9me3, H3K9me2, H3K27me3 — з репресією транскрипції гена. Порушення гістонових ПТМ асоційовані з патогенезом численних захворювань людини, у тому числі МАЖХП [33, 34].

Метилування гістонів

У підтримці статусу гістонового метилування беруть участь райтери — гістонові метилтрансферази (histone methyltransferase — HMT) і ластиками — деметилази (histone demethylase — HDM). Метилування лізинового залишку відбувається на сайтах: K26 гістону H1; K3 гістону H2A; K5 гістону H2B; K4, K9, K27, K36, K79 гістону H3 і на сайті K20 гістону H4 [35–37]. Метилування аргінінового залишку відбувається на сайтах H3R2, H3R8, H3R17, H3R26, H4R3, H2AR11 і H2AR29 [38, 39].

Маркери H3K4me, H3K4me2, H3K4me3, H3K36me3, H3K79me, H3K79me2, H3K9me і H3K27me асоційовані з генною транскрипцією [40]. Метилування лізинового залишку є відносно стабільною ПТМ, тоді як метилування аргініну — нестійкою ПТМ. Метилування може призвести до активації або пригнічення експресії генів залежно від локалізації ПТМ у хвості гістону і ступеня метилування залишку амінокислоти [30]. Дисбаланс метилування і деметилювання гістонів порушує координацію транскрипційної активності генів, що призводить до розвитку таких захворювань, як цукровий діабет 2 типу, ожиріння і МАЖХП [41].

Таблиця 2 — Спектр ПТМ гістонів у регіонах активних і сайленсингових генів ДНК

Модифікація	Гістон H2A	Гістон H2AB	Гістон H3	Гістон H4
Активовані гени				
Метилування			K4me3, K36me3, K79me3 R17me, R23 me, R42 me	R3me2 (асиметричні)
Ацетилювання	K4ac, K5ac, K7ac	K5ac, K11ac, K12ac, K15fc, K16ac, K20ac	K4ac, K9ac, K14ac, K18ac, K27ac, K56ac, K122ac	K5ac, K8ac, K13ac, K16ac
Фосфорилування		S33ph	Y41ph	
			T3ph, T10ph, T28ph,	
Убіквітинування		K120, 123ub		
Сайленсингові гени				
Метилування			K9me2, K9me3, K20me3, K27me3, R8me 2 (симетричні)	K20me1 R3me2 (симетричні)
Убіквітинування	K119ub			
Сукцинілювання	K126su	K6su, K7su		
Ізомеризація			P30iso, P38iso	

Райтери метильних маркерів

Метилування гістонів включає передачу метильної групи (CH₃) від S-аденозилметіоніну (SAM/AdoMet) до ε-аміногрупи лізинового (K) або аргінінового залишків (R), розташованих переважно у хвостах H3 і H4 гістонових білків. Передача CH₃ призводить до утворення S-аденозилгомоцистеїну (S-adenosylhomocysteine — SAH), який є ефективним конкурентним інгібітором метилтрансфераз. Метилування гістонів виконують метильні райтери — гістонові метилтрансферази (histone methyltransferases — НТМ). Реакція метилування каталізується трьома групами метильних райтерів: 1) сімейством лізинметилтрансфераз з доменом SET (lysine methyltransferase — КМТ), сімейством протеїнів аргінін-метилтрансфераз (protein arginine methyltransferases — PRMT), сімейством метилтрансфераз без домену SET (Dot1). Гістонові метилтрансферази КМТ здійснюють метилування лізинового залишку, а PRMT — аргінінового залишку. Гістонові метилтрансферази здійснюють приєднання однієї, двох або трьох метильних груп до лізинових або аргінінових залишків молекул гістонів [36, 42, 43].

Гістонові метилтрансферази лізину

Більшість гістонових метилтрансфераз лізину містять каталітичний домен SET, що метилує практично всі лізинові залишки (H3K4, H3K27, H3K36, H4K20), за винятком сайту H3K79, який модифікується метилтрансферазою DOT1L1 (DOT1 like histone). Лізиновий залишок може бути моно-, ди- або триметильованим [44].

Гістонові метилтрансферази аргініну

Усі метильні маркери аргініну формуються в результаті каталітичної активності дев'яти AdoMet-залежних ферментів, що отримали назву PRMT. На даний час у ссавців ідентифіковано три типи метилтрансфераз аргініну: PRMT I, II і III. Метилтрансферази PRMT I типу (PRMT1, PRMT2, PRMT3, PRMT4/CARM1, PRMT6, PRMT8) беруть участь у монометилуванні або асиметричному диметилуванні аргінінового залишку. Метилтрансферази PRMT II типу (PRMT5/JBP1, PRMT7 і PRMT9) зумовлюють утворення монометиларгініну і симетричного диметиларгініну. Кожна метилтрансфераза PRMT характеризується своїм спектром таргетних цілей та особливістю каталітичної дії. Наприклад, PRMT1 метилує аргініновий залишок 3 (R3) гістону H4 і гістону H2A; PRMT4 — R2, R17 і R36 на N-кінці гістону H3 і R128, R129, R131, R134 на C-кінці гістону H3 і гістону H2A, а PRMT5 — R8 гістону H3 і R3 гістону H4 [45–47].

Ластики метильних маркерів

Гістонові деметилази (histone demethylases — HDM) мають здатність видаляти метильні групи з амінокислотних залишків молекул гістонів, що індукує ремоделювання хроматину, формуючи декомпресований або активний його стан. Розрізняють два класи HDM. До першого класу належать FAD-залежні амінооксидази (FAD-dependent amino oxidases — LSD), а до другого класу — протеїни, що містять домен jumonji C (human

Таблиця 3 — Таргетні сайти гістонових деметилаз лізину (lysine demethylase — KDM) [51]

Таргетні сайти	Гістонові деметилази лізину
H3K4me1/2	KDM1A
	KDM1B
H3K4me2/3	KDM5A
	KDM5B
	KDM5C
	KDM5D
H3K9me1/2	KDM1A
	KDM3A
	KDM7A
	KDM7B
H3K9me2/3	KDM7C
	KDM4A
	KDM4B
H3K9me3	KDM4C
	KDM4D
H3K27me1/2	KDM7A
	KDM7B
H3K27me2/3	KDM6A
	KDM6B
H3K36me1/2	KDM2A
	KDM2B
H3K36me2	KDM8
H3K36me2/3	KDM4A
	KDM4C
Не визначений	KDM6C
	KDM3B

Jumonji C domain-containing — JMJD). Гістонові деметилази спеціалізуються з деметилування лізинового й аргінінового залишків гістонів (табл. 3) [48–50].

Деметилування метильних маркерів аргініну гістонових протеїнів здійснюється деметилазою — JmjC-домен-протеїном (JmjC-domain-containing protein — JMJD6) [52].

Ридери метильних маркерів

Розрізняють ридери лізинових та аргінінових метильних маркерів.

Ридерами метил-лізину є ADD (ATRX-DNMT3-dnmt3l) домен; домен анкіринових повторів; VAN (bromo-adjacent homology) домен; домен хромобарелю; хромодомен; подвійний хромодомен (DCD); домен пухлини головного мозку MBT (malignant brain tumor); PHD (plant homeodomain) домен; PWWP (Pro-Trp-Trp-Pro) домен; тандемний Tudor домен (TTD); Tudor домен; WD40 домен і домен цинкового пальця CW (CW-ZF). Ридерами метил-аргініну є ADD, Tudor і WD40 домени. Необхідно відзначити, що ридери немодифікованих гістонових сайтів, як правило, є також ридерами метильних маркерів [6, 53].

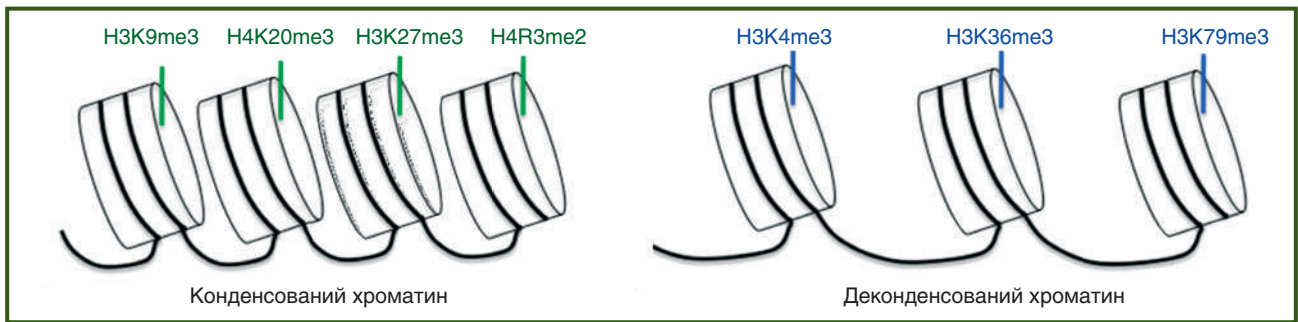


Рисунок 1 — Метильовані маркери конденсованого і деконденсованого хроматину [60 (з доповненнями)]

Вплив метилювання гістонів на активність транскрипції

Метилювання гістонових білків може супроводжуватися як посиленням, так і пригніченням транскрипційної експресії гена залежно від положення амінокислотного залишку в послідовності гістонового білка і ступеня метилювання.

Активність транскрипції гена пов'язана з метилюванням K4, K36 і K79, а репресія — з метилюванням K9 і K27 гістону H3 і K27, K20 гістону H4 [55]. Так, маркер H3K4me₃, встановлюючись на 5'-кінці активних генів, сприяє ініціації транскрипції за рахунок рекрутування РНК-полімерази II (РНКП II), у той час як маркер H3K36me₃, локалізуючись на 3'-кінці генів, взаємодіючи з РНКП II, сприяє елонгації транскрипції. Тоді як маркери H3K9me_{2/3} і H3K27me_{2/3} асоційовані з утворенням гетерохроматину і сайленсингом генів [55–57].

Метилювання гістону H3 за лізином 36 (H3K36me) необхідне для підтримки стабільності геному. Метилювання сайту H3K36 також впливає на активність транскрипції. Встановлено, що зв'язування з сайтом H3K36me₃ метилтрансферази KMT3A/SETD2 сприяє елонгації транскрипції, а домен хромобарелю субодиниці Eaf3 дезацетилазного комплексу Rpd3S запобігає обміну гістонів і паразитній ініціації транскрипції [58].

Рекогніція маркера H3K36me₃ доменом Tudor протеїну PHF1 комплексу PRC2, що метилює сайт H3K27 на межах активних ділянок, запобігає поширенню репресивного середовища на суміжні ділянки транскрипційно активного хроматину [59].

Конденсований хроматин неактивних алелів генів збагачується такими репресорними маркерами, як H3K9me_{2/3}, H4K20me₃, H3K27me_{1/3} і H4R3me₂, а деконденсований хроматин генів, що експресуються, збагачується активними маркерами: H3K4me₃, H3K36me₃, H3K79me₃ (рис. 1) [35].

Рекогніція метильованих маркерів сайтів H3K9 і H3K27 асоційована з формуванням конститутивного і факультативного гетерохроматину відповідно і сайленсингом генів. Сайти H3K27me₁ і H3K9me₃ розташовуються в перицентромерному гетерохроматині, а H3K27me₃ і H3K9me₂ локалізуються в репресованих регіонах еухроматину [61].

Асиметричні модифікації аргінінового залишку H3R17 і H4R3 пов'язані з активним станом хроматину, а симетричні модифікації H3R8 та H4R3 є репресорними маркерами хроматину [62–64].

Ацетилювання гістонів

ε-N-ацетилювання лізинових залишків являє собою фундаментальні ПТМ гістонових білків. В основі ацетилювання гістонів лежить перенесення ацильної групи (-COCH₃) з ацетил-КоА на конкретну епсилон-аміногрупу лізинового залишку гістону за допомогою гістонового ацетилтрансфераз. Ацетилювання лізинового залишку може відбуватися на сайтах K5 і K9 гістону H3, H2A, на сайтах K5, K12, K15, K16, K20 і K120 гістону H2B, на сайтах K4, K9, K14, K18, K23, K27, K36 і K56 гістону H3, сайтах K5, K8, K12, K16, K20 і K91 гістону H4 [65–67]. Ацетилювання лізинових залишків відбувається на гістонових і негістонових білках. В організмі людини ідентифіковано понад 4000 сайтів лізинових залишків на 1750 різноманітних протеїнах, які піддаються ацетилюванню. Сукупність усіх ацетилюваних протеїнів отримала назву «ацетилом» [68].

Таблиця 4 — Номенклатура лізинових ацетилтрансфераз людини [69]

Сучасна назва	Попередня назва	Таргетні сайти
KAT1	HAT1	H4K5, H4K12
KAT2A	hGCN5	H3K4, H3K9, H3K14, H3K18, H3K23, H3K56 H2B
KAT2B	PCAF	H3K9, H3K14, H3K18, H2B
KAT3	dCBP/NEJ	H3K14, H3K18 H4K5, H4K8
KAT3A	CBP	H2AK5, H2BK12, H2B15
KAT3B	p300	H2AK5, H2BK12, H2B15 H3K4, H3K9 H3K14, H3K18, H3K27, H3K56 H4K12
KAT4	TAF1	H3>H4
KAT5	TIP60/PLIP	H4K5, H4K8, H4K12, H4K16
KAT6A	MOZ/MYST3	H3K9, H3K14
KAT6B	MORF/MYST4	H3K14
KAT7	HBO1/MYST2	H4K5, H4K8, H4K12>H3
KAT8	HMOF/MYST1	H4K16
KAT9	ELP3	H3
KAT12	TFIIIC90	H3K9, H3K14, H3K18
KAT13A	SRC1	H3/H4
KAT13B	ACTR/NCOA3	H3/H4
KAT13C	P160	H3/H4
KAT13D	CLOCK	H3/H4

Таблиця 5 — Стисла характеристика гістонових деацетилаз [22, 71, 72]

HDAC	Локалізація	Гістонові субстрати	Негістонові субстрати	Протеїни, які зв'язуються	Тканиноспецифічність експресії
Клас I					
HDAC1	Ядро	Деацетилює всі ацетильовані гістони, але переважно сайти H2AK5ac, H4K5ac, H4K12ac	p53, MyoD, E2F-1, Stat3, андрогенні гормони	Smn3, Mi-2/NuRD, CoREST	Убіквітарна експресія
HDAC2	Ядро	Деацетилює всі ацетильовані гістони	Bcl-6, Stat3, глюкокортикоїдний рецептор, YY-1	Smn3, Mi-2/NuRD, CoREST	Убіквітарна експресія
HDAC3	Ядро	Деацетилює всі ацетильовані гістони. Повністю деацетилює H2A, H4K5ac і H4K12ac і лише частково деацетилює H3, H2B, H4K8ac і H4K16ac	GATA-1, RelA, Stat3, MEF2D, YY-1, SHP	N-CoR/SMRT	Убіквітарна експресія
HDAC8	Ядро/цитоплазма	Переважно деацетилює ацетильовані гістони H3 і H4		EST1B	Убіквітарна експресія
Клас IIA					
HDAC4	Ядро/цитоплазма	Деацетилює всі ацетильовані гістони	GSMa, GATA-1, HP-1	ANKRA, RFXANK	Серце, гладкі м'язи, головний мозок
HDAC5	Ядро/цитоплазма	Деацетилює всі ацетильовані гістони	Smad7, HP-1, GSMa	REa, естрогеновий рецептор	Серце, гладкі м'язи, головний мозок
HDAC7	Ядро/цитоплазма	Деацетилює всі ацетильовані гістони	FLAG1, 2	HIF1a, Vcl-6	Серце, гладкі м'язи, плацента, підшлункова залоза
HDAC9	Ядро/цитоплазма			FoxP3	Гладкі м'язи, головний мозок
Клас IIB					
HDAC6	Цитоплазма		a-Tubulin, HSP90, SHP, Smad		Серце, плацента, нирки, печінка
HDAC10	Цитоплазма		HSP90?		Нирки, печінка, селезінка
Клас III					
SIRT1	Ядро/цитоплазма	H3K9ac, H3K14ac, H3K56ac, H4K16ac, H1K26ac			
SIRT2		H4K16ac, H3K56ac			
SIRT3		H4K16ac			
SIRT4					
SIRT5					
SIRT6		H3K9ac, H3K56ac			
SIRT7		H3K18ac			
Клас IV					
HDAC11	Ядро/цитоплазма	H3K9ac і H3K14ac		HDAC6?	Серце, гладкі м'язи, головний мозок, нирки

Райтери ацильних маркерів

Розрізняють два типи гістонових ацетилтрансфераз (histone acetyl transferases — HAT/KAT): ядерні (тип А), що, імовірно, каталізують процеси, які асоціюються з транскрипцією; і цитоплазматичні (тип В), що ацетилюють заново синтезовані гістонові молекули (табл. 4) [66].

Ацетилювання гістонів, у силу конкурентних взаємин, перешкоджає метилюванню, убіквітинуванию, біотинілюванню, пропіонілюванню та іншим процесам.

Ластики ацильних маркерів

Деацетилювання — видалення ацильної групи — здійснюється гістоновими деацетилазами (histone deacetylases — HDAC/KDAC). Деацетилювання здійснюють вісімнадцять HDAC. Гістонові деацетилази розподілені на чотири класи залежно від структури і механізму дії. HDAC класу I включають HDAC 1, 2, 3 і 8. HDAC класу II поділяються на клас IIa (HDAC 4, 5, 7, 9) і клас IIb (HDAC 6, 10). HDAC класу III утворюють унікальну групу, відому як сиртуїни (SIRT1-7), мають лише їм притаманні властивості, тому розглядаються окремо від класичних HDAC. HDAC класу IV представлені єдиним білком — HDAC 11 (табл. 5) [70].

Класичні HDAC — класи I, II типів — належать до субсімейства аргінази (амідогідролази)/деацетилази і виконують цинк-залежний гідроліз ацетаміду. Клас III організований нікотинамідаденіндинуклеотид (НАД⁺)-залежними гістоновими деацетилазами — сімейством регуляторів сайленсингової інформації 2 (silent information regulator — SIR2)-подібних протеїнів або сиртуїнами, які організовані в п'ять груп. Група I утворена SIRT1, SIRT2, SIRT3; II — SIRT4; III — SIRT5; IV — SIRT6, SIRT7; V — бактеріальною деацетилазою cobB (deacetylase of acs and cheY, chemotaxis regulator), що не має аналогів у людини. Класичні HDAC класу I переважно експресуються й розташовані в ядрі клітин, HDAC класу II розташовані в цитоплазмі й переносяться до ядра у відповідь на клітинні сигнали. Деацетилази HDAC класу III відрізняються від інших HDAC через потребу в кофакторі НАД⁺ для каталізації деацетилювання гістонів. Нарешті, HDAC11 є єдиним членом класу IV, що локалізується в ядрі, і має однозначну гомологію послідовності з каталітичними доменами HDAC як класу I, так і класу II [73, 74].

Ридери ацильних маркерів

Ридерами ацетилювання гістонів є: бромодомен (bromodomain — BRD), який розпізнає сайти H2Kac, H2BKac, H3Kac, H4Kac; подвійний бромодомен (double bromodomain — DBD), який розпізнає сайти H3KacKac, H4KacKac; домен подвійного PHD пальця (double PHD finger — DPF), що специфічно зв'язується з сайтом H3Kac; подвійний плекстрин-гомологічний домен (double pleckstrin homology (PH) domain — DPRD), що специфічно розпізнає сайт H3K56ac [75, 76].

Найбільш вивченими ридерами ацетил-лізину є бромодомени.

Вплив ацетилювання гістонів на активність транскрипції

Ацетилювання залишків лізину гістонових хвостів видаляє позитивні заряди, зменшуючи афінитет гістонів до ДНК. Цей процес полегшує доступ PRMT II і факторів транскрипції до промоторного регіону генів, у зв'язку з чим ацетилювання певних лізинових залишків гістонових білків пов'язане з активацією транскрипції. На відміну від KAT, гістонові деацетилази HDAC видаляють ацетильні групи, що призводить до відновлення позитивного заряду, конденсації хроматину, подальшого запобігання зв'язуванню факторів транскрипції і, отже, до інгібування транскрипційної активності генів [67, 77]. Деацетилювання гістонів не тільки змінює електростатичний заряд гістонових поверхонь, але й зумовлює формування док-сайтів для конкретних репресорних протеїнів, що беруть участь в регуляції транскрипції. Вплив на транскрипцію залежить від сайту деацетилювання. Так, деацетилювання сайту H4K16ac може призвести до значної та глобальної репресії транскрипції, у той час як деацетилювання одного з сайтів H4K5ac, H4K8ac, H4K12ac не позначається на рівні транскрипції, і лише одночасне деацетилювання всіх даних сайтів призводить до репресії транскрипції [74].

Висновки

Посттрансляційні модифікації гістонів являють собою ключові епігенетичні механізми, які залежно від впливу екзо- чи ендогенних факторів змінюють рівень експресії генів без зміни послідовності ДНК. Вважають, що динамічні зворотні епігенетичні зміни, вплив яких відображається у клінічно значущих модуляціях транскриптому, забезпечують фенотиповий зв'язок між організмом і зовнішнім середовищем. Посттрансляційні модифікації гістонів істотно визначають розвиток різних захворювань, у тому числі пов'язаних з метаболічними порушеннями. Асоціації ПТМ гістонів з виникненням, прогресуванням стеатозу, запалення та фіброзу печінки у хворих на МАЖХП будуть розглянуті в наступних частинах огляду.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Метаболічно асоційована жирова хвороба/метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки: загальні положення. *Здоров'я дитини.* 2024;2(19):68-77. doi: 10.22141/2224-0551.19.2.2024.1683.
2. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Генетична схильність до метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. *Здоров'я дитини.* 2024;3(19):50-59. doi: 10.22141/2224-0551.19.3.2024.1696.
3. Pafili K., Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. *Mol Metab.* 2021 Aug;50:101122. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101122.
4. Duell P.B., Welty F.K., Miller M., et al.; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovas-

- cular Disease; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Peripheral Vascular Disease. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022 Jun;42(6):e168-e185. doi: 10.1161/ATV.000000000000153.
5. Shi Y., Qi W. *Histone Modifications in NAFLD: Mechanisms and Potential Therapy. Int J Mol Sci.* 2023 Sep 27;24(19):14653. doi: 10.3390/ijms241914653.
6. Weinzapfel E.N., Fedder-Semmes K.N., Sun Z.W., Keogh M.C. *Beyond the tail: the consequence of context in histone post-translational modification and chromatin research. Biochem J.* 2024 Feb 21;481(4):219-244. doi: 10.1042/BCJ20230342.
7. Allfrey V.G., Mirsky A.E. *Structural Modifications of Histones and their Possible Role in the Regulation of RNA Synthesis. Science.* 1964 May 1;144(3618):559. doi: 10.1126/science.144.3618.559.
8. Brownell J.E., Zhou J., Ranalli T., et al. *Tetrahymena histone acetyltransferase A: a homolog to yeast Gcn5p linking histone acetylation to gene activation. Cell.* 1996 Mar 22;84(6):843-51. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81063-6.
9. Zhang L., Lu Q., Chang C. *Epigenetics in Health and Disease. Adv Exp Med Biol.* 2020;1253:3-55. doi: 10.1007/978-981-15-3449-2_1.
10. Millán-Zambrano G., Burton A., Bannister A.J., Schneider R. *Histone post-translational modifications — cause and consequence of genome function. Nat Rev Genet.* 2022 Sep;23(9):563-580. doi: 10.1038/s41576-022-00468-7.
11. Herranz J.M., López-Pascual A., Clavería-Cabello A., et al. *Comprehensive analysis of epigenetic and epitranscriptomic genes' expression in human NAFLD. J Physiol Biochem.* 2023 Nov;79(4):901-924. doi: 10.1007/s13105-023-00976-y.
12. Pirola C.J., Sookoian S. *Epigenetics factors in nonalcoholic fatty liver disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jun;16(6):521-536. doi: 10.1080/17474124.2020.1765772.
13. Nicodemi M., Pombo A. *Models of chromosome structure. Curr Opin Cell Biol.* 2014 Jun;28:90-5. doi: 10.1016/j.ceb.2014.04.004.
14. Matsumoto S., Horikoshi N., Takizawa Y., Kurumizaka H. *Chromatin structure related to oncogenesis. Cancer Sci.* 2023 Aug;114(8):3068-3075. doi: 10.1111/cas.15850.
15. Nie H., Kong X., Song X., et al. *Roles of histone post-translational modifications in meiosis. Biol Reprod.* 2024 Apr 11;110(4):648-659. doi: 10.1093/biolre/iaoe011.
16. Zink L.M., Hake S.B. *Histone variants: nuclear function and disease. Curr Opin Genet Dev.* 2016 Apr;37:82-89. doi: 10.1016/j.gde.2015.12.002.
17. Karam G., Molaro A. *Casting histone variants during mammalian reproduction. Chromosoma.* 2023 Sep;132(3):153-165. doi: 10.1007/s00412-023-00803-9.
18. Kurumizaka H., Kujirai T., Takizawa Y. *Contributions of Histone Variants in Nucleosome Structure and Function. J Mol Biol.* 2021 Mar 19;433(6):166678. doi: 10.1016/j.jmb.2020.10.012.
19. Talbert P.B., Henikoff S. *Histone variants at a glance. J Cell Sci.* 2021 Mar 26;134(6):jcs244749. doi: 10.1242/jcs.244749.
20. Andreoli F., Del Rio A. *Physicochemical modifications of histones and their impact on epigenomics. Drug Discov Today.* 2014 Sep;19(9):1372-9. doi: 10.1016/j.drudis.2014.05.005.
21. Lukauskas S., Tvardovskiy A., Nguyen N.V., et al. *Decoding chromatin states by proteomic profiling of nucleosome readers. Nature.* 2024 Mar;627(8004):671-679. doi: 10.1038/s41586-024-07141-5.
22. Абатуров О.Є., Крючко Т.О., Агафонова О.О. та ін. *Геномний імпринтинг та імпринтинг-асоційовані захворювання. Том 1. Загальні уявлення про геномний імпринтинг та епігенетичні механізми. Харків: Планета-Прінт, 2016. 448 с.*
23. Chen A.N., Luo Y., Yang Y.H., et al. *Lactylation, a Novel Metabolic Reprogramming Code: Current Status and Prospects. Front Immunol.* 2021 Jun 10;12:688910. doi: 10.3389/fimmu.2021.688910.
24. Huang H., Lin S., Garcia B.A., Zhao Y. *Quantitative proteomic analysis of histone modifications. Chem Rev.* 2015 Mar 25;115(6):2376-418. doi: 10.1021/cr500491u.
25. Joseph F.M., Young N.L. *Histone variant-specific post-translational modifications. Semin Cell Dev Biol.* 2023 Feb 15;135:73-84. doi: 10.1016/j.semcdb.2022.02.012.
26. *Histone Modification Table.* <https://www.cellsignal.com/learn-and-support/reference-tables/histone-modification-table>. Access date: 07/01/2024.
27. Ruthenburg A.J., Li H., Patel D.J., Allis C.D. *Multivalent engagement of chromatin modifications by linked binding modules. Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007 Dec;8(12):983-94. doi: 10.1038/nrm2298.
28. Li X., Li X.D. *Integrative Chemical Biology Approaches to Deciphering the Histone Code: A Problem-Driven Journey. Acc Chem Res.* 2021 Oct 5;54(19):3734-3747. doi: 10.1021/acs.accounts.1c00463.
29. Zhang Y., Sun Z., Jia J., et al. *Overview of Histone Modification. Adv Exp Med Biol.* 2021;1283:1-16. doi: 10.1007/978-981-15-8104-5_1.
30. Nickel G.A., Diehl K.L. *Chemical Biology Approaches to Identify and Profile Interactors of Chromatin Modifications. ACS Chem Biol.* 2023 Apr 21;18(4):1014-1026. doi: 10.1021/acscchembio.1c00794.
31. Rodríguez-Sanabria J.S., Escutia-Gutiérrez R., Rosas-Campos R., Armendáriz-Borunda J.S., Sandoval-Rodríguez A. *An Update in Epigenetics in Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. Front Med (Lausanne).* 2022 Jan 11;8:770504. doi: 10.3389/fmed.2021.770504.
32. Strahl B.D., Allis C.D. *The language of covalent histone modifications. Nature.* 2000 Jan 6;403(6765):41-5. doi: 10.1038/47412.
33. Berger S.L. *The complex language of chromatin regulation during transcription. Nature.* 2007 May 24;447(7143):407-12. doi: 10.1038/nature05915.
34. Botello-Manilla A.E., Chávez-Tapia N.C., Uribe M., Nuño-Lámbardi N. *Genetics and epigenetics purpose in nonalcoholic fatty liver disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Aug;14(8):733-748. doi: 10.1080/17474124.2020.1780915.
35. Sekar T.V., Foygel K., Gelovani J.G., Paulmurugan R. *Genetically encoded molecular biosensors to image histone methylation in living animals. Anal Chem.* 2015 Jan 20;87(2):892-9. doi: 10.1021/ac502629r.
36. Husmann D., Gozani O. *Histone lysine methyltransferases in biology and disease. Nat Struct Mol Biol.* 2019 Oct;26(10):880-889. doi: 10.1038/s41594-019-0298-7.
37. Li Y., Chen X., Lu C. *The interplay between DNA and histone methylation: molecular mechanisms and disease implications. EMBO Rep.* 2021 May 5;22(5):e51803. doi: 10.15252/embr.202051803.
38. Musselman C.A., Lalonde M.E., Côté J., Kutateladze T.G. *Perceiving the epigenetic landscape through histone readers. Nat Struct Mol Biol.* 2012 Dec;19(12):1218-27. doi: 10.1038/nsmb.2436.
39. Jambhekar A., Dhall A., Shi Y. *Roles and regulation of histone methylation in animal development. Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019 Oct;20(10):625-641. doi: 10.1038/s41580-019-0151-1.
40. Barski A., Cuddapah S., Cui K., et al. *High-resolution profiling of histone methylations in the human genome. Cell.* 2007 May 18;129(4):823-37. doi: 10.1016/j.cell.2007.05.009.

41. Lee J., Kim Y., Friso S., Choi S.W. Epigenetics in non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Aspects Med.* 2017 Apr;54:78-88. doi: 10.1016/j.mam.2016.11.008.
42. Zhou X., Chen H., Li J., Shi Y., Zhuang S., Liu N. The Role and Mechanism of Lysine Methyltransferase and Arginine Methyltransferase in Kidney Diseases. *Front Pharmacol.* 2022 Apr 26;13:885527. doi: 10.3389/fphar.2022.885527.
43. Nie Y., Song C., Huang H., Mao S., Ding K., Tang H. Chromatin modifiers in human disease: from functional roles to regulatory mechanisms. *Mol Biomed.* 2024 Apr 8;5(1):12. doi: 10.1186/s43556-024-00175-1.
44. Li Y., Ge K., Li T., Cai R., Chen Y. The engagement of histone lysine methyltransferases with nucleosomes: structural basis, regulatory mechanisms, and therapeutic implications. *Protein Cell.* 2023 Apr 13;14(3):165-179. doi: 10.1093/procel/pwac032.
45. Guccione E., Richard S. The regulation, functions and clinical relevance of arginine methylation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019 Oct;20(10):642-657. doi: 10.1038/s41580-019-0155-x.
46. Wu Q., Schapira M., Arrowsmith H., Baryte-Lovejoy D. Protein arginine methylation: from enigmatic functions to therapeutic targeting. *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Jul;20(7):509-530. doi: 10.1038/s41573-021-00159-8.
47. Zheng K., Chen S., Ren Z., Wang Y. Protein arginine methylation in viral infection and antiviral immunity. *Int J Biol Sci.* 2023 Oct 24;19(16):5292-5318. doi: 10.7150/ijbs.89498.
48. Dimitrova E., Turberfield A.H., Klose R.J. Histone demethylases in chromatin biology and beyond. *EMBO Rep.* 2015 Dec;16(12):1620-39. doi: 10.15252/embr.201541113.
49. Shen H., Xu W., Lan F. Histone lysine demethylases in mammalian embryonic development. *Exp Mol Med.* 2017 Apr 28;49(4):e325. doi: 10.1038/emm.2017.57.
50. Yang J., Hu Y., Zhang B., Liang X., Li X. The JMJD Family Histone Demethylases in Crosstalk Between Inflammation and Cancer. *Front Immunol.* 2022 Apr 26;13:881396. doi: 10.3389/fimmu.2022.881396.
51. Verrier L., Vandromme M., Trouche D. Histone demethylases in chromatin cross-talks. *Biol Cell.* 2011 Aug;103(8):381-401. doi: 10.1042/BC20110028.
52. Wang K., Yang C., Li H., et al. Role of the Epigenetic Modifier JMJD6 in Tumor Development and Regulation of Immune Response. *Front Immunol.* 2022 Mar 14;13:859893. doi: 10.3389/fimmu.2022.859893.
53. Ortiz G., Kutateladze T.G., Fujimori D.G. Chemical tools targeting readers of lysine methylation. *Curr Opin Chem Biol.* 2023 Jun;74:102286. doi: 10.1016/j.cbpa.2023.102286.
54. McGrath J., Trojer P. Targeting histone lysine methylation in cancer. *Pharmacol Ther.* 2015 Jun;150:1-22. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.01.002.
55. Barral A., Pozo G., Ducrot L., et al. SETDB1/NSD-dependent H3K9me3/H3K36me3 dual heterochromatin maintains gene expression profiles by bookmarking poised enhancers. *Mol Cell.* 2022 Feb 17;82(4):816-832.e12. doi: 10.1016/j.molcel.2021.12.037.
56. Sharda A., Humphrey T.C. The role of histone H3K36me3 writers, readers and erasers in maintaining genome stability. *DNA Repair (Amst).* 2022 Nov;119:103407. doi: 10.1016/j.dnarep.2022.103407.
57. Lewerissa E.I., Nadif Kasri N., Linda K. Epigenetic regulation of autophagy-related genes: Implications for neurodevelopmental disorders. *Autophagy.* 2024 Jan;20(1):15-28. doi: 10.1080/15548627.2023.2250217.
58. Lam U.T.F., Tan B.K.Y., Poh J.J.X., Chen E.S. Structural and functional specificity of H3K36 methylation. *Epigenetics Chromatin.* 2022 May 18;15(1):17. doi: 10.1186/s13072-022-00446-7.
59. Laugesen A., Hoffeldt J.W., Helin K. Molecular Mechanisms Directing PRC2 Recruitment and H3K27 Methylation. *Mol Cell.* 2019 Apr 4;74(1):8-18. doi: 10.1016/j.molcel.2019.03.011.
60. Han S., Brunet A. Histone methylation makes its mark on longevity. *Trends Cell Biol.* 2012 Jan;22(1):42-9. doi: 10.1016/j.tcb.2011.11.001.
61. Igolkina A.A., Zinkevich A., Karandasheva K.O., et al. H3K4me3, H3K9ac, H3K27ac, H3K27me3 and H3K9me3 Histone Tags Suggest Distinct Regulatory Evolution of Open and Condensed Chromatin Landmarks. *Cells.* 2019 Sep 5;8(9):1034. doi: 10.3390/cells8091034.
62. Zhang J., Jing L., Li M., He L., Guo Z. Regulation of histone arginine methylation/demethylation by methylase and demethylase (Review). *Mol Med Rep.* 2019 May;19(5):3963-3971. doi: 10.3892/mmr.2019.10111.
63. Thiebaut C., Eve L., Poulard C., Le Romancer M. Structure, Activity, and Function of PRMT1. *Life (Basel).* 2021 Oct 27;11(11):1147. doi: 10.3390/life11111147.
64. Li X., Wang S., Yu X., Li S. Transcriptional regulation of autophagy by chromatin remodeling complex and histone variant. *Autophagy.* 2023 Oct;19(10):2824-2826. doi: 10.1080/15548627.2023.2200352.
65. Shen Y., Wei W., Zhou D.X. Histone Acetylation Enzymes Coordinate Metabolism and Gene Expression. *Trends Plant Sci.* 2015 Oct;20(10):614-621. doi: 10.1016/j.tplants.2015.07.005.
66. Wang X., Li N., Zheng M., Yu Y., Zhang S. Acetylation and deacetylation of histone in adipocyte differentiation and the potential significance in cancer. *Transl Oncol.* 2024 Jan;39:101815. doi: 10.1016/j.tranon.2023.101815.
67. Chen Y., Guo P., Dong Z. The role of histone acetylation in transcriptional regulation and seed development. *Plant Physiol.* 2024 Mar 29;194(4):1962-1979. doi: 10.1093/plphys/kiad614.
68. Shvedunova M., Akhtar A. Modulation of cellular processes by histone and non-histone protein acetylation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022 May;23(5):329-349. doi: 10.1038/s41580-021-00441-y.
69. Kaypee S., Sudarshan D., Shanmugam M.K., Mukherjee D., Sethi G., Kundu T.K. Aberrant lysine acetylation in tumorigenesis: Implications in the development of therapeutics. *Pharmacol Ther.* 2016 Jun;162:98-119. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.01.011.
70. Garbuzenko D.V. Mechanisms of Epigenetic Regulation in the Fibrogenic Activation of Hepatic Stellate Cells in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Gene Expression* 2024;23(1):31-43. doi: 10.14218/GE.2023.00090.
71. de Ruijter A.J., van Gennip A.H., Caron H.N., Kemp S., van Kuilenburg A.B. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem J.* 2003 Mar 15;370(Pt 3):737-49. doi: 10.1042/BJ20021321.
72. Xiang X.S., Li P.C., Wang W.Q., Liu L. Histone deacetylases: A novel class of therapeutic targets for pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2022 Jan;1877(1):188676. doi: 10.1016/j.bbcan.2022.188676.
73. Seto E., Yoshida M. Erasers of histone acetylation: the histone deacetylase enzymes. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Apr 1;6(4):a018713. doi: 10.1101/cshperspect.a018713.
74. Sandonà M., Cavioli G., Renzini A., et al. Histone Deacetylases: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications for Muscular Dystrophies. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 21;24(5):4306. doi: 10.3390/ijms24054306.

75. Greschik H., Schüle R., Günther T. Selective targeting of epigenetic reader domains. *Expert Opin Drug Discov.* 2017 May;12(5):449-463. doi: 10.1080/17460441.2017.1303474.

76. Liu S., Li X., Li X., Li X.D. Recent advances in the development of peptide-based inhibitors targeting epigenetic readers of histone lysine acetylation and methylation marks. *Curr Opin Chem Biol.* 2023 Aug;75:102334. doi: 10.1016/j.cbpa.2023.102334.

77. Martin B.J.E., Brind'Amour J., Kuzmin A., et al. Transcription shapes genome-wide histone acetylation patterns. *Nat Commun.* 2021 Jan 11;12(1):210. doi: 10.1038/s41467-020-20543-z.

Отримано/Received 05.08.2024

Рецензовано/Revised 16.08.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.08.2024 ■

Information about authors

Oleksandr Abaturov, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Anna Nikulina, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; phone: +380 (99) 978-16-59; <https://orcid.org/0000-0002-8617-9341>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.E. Abaturov, A.O. Nikulina

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Post-translational histone modifications associated with the development of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease.

Part 1. General provisions

Abstract. Based on the analysis of literary sources of PubMed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE database, the authors of the article give general provisions regarding post-translational modifications of histones (small proteins with a molecular weight of 10–15 kDa, which make up the largest part of nuclear proteins), which are associated with the development of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. The authors emphasize that post-translational histone modifications regulate the activity of gene expression, and each of these types differently changes the structure of chromatin and, as a result, gene expression. Currently, more than 20 types of histone protein modifications have been identified (acetylation, biotinylation, butyrylation, 2-hydroxybutyrylation, ADP-ribosylation, N-formylation, hydroxylation, glycosylation, glutarylation, dopaminylation, proline isomerization and aspartic acid carbonylation, crotonylation, lactylation, malonylation, methylation, propionylation, succinylation, SUMOylation, ubiquitination, phosphorylation, citrullination). Epigenetic and epitranscriptomic changes are induced by lifestyle, especially the nature of diet and physical activity, by the influence of exogenous and endogenous factors. Prolonged epigenetic changes that determine the expression

of target genes can be accompanied by the development of metabolic disorders and the progression of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. Histone modification is carried out by site-specific enzymes: writers, which identify a marker, and erasers, which “erase” a marker. Post-translational histone modifications change the local physicochemical environment and, based on this, directly affect the structure of the nucleosome and chromatin. Also, post-translational modifications of the N- and C-terminal tails of histone proteins act as “docking sites” that recruit specific molecular readers. Readers of histone modifications can act both in the intranucleosomal space, modifying adjacent histone sites or recruiting transcription factors, transcription activators and repressors, and in the internucleosomal space. The authors also describe the pathophysiological significance of post-translational histone modifications in the development of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, the diagnostic value of epigenetic biomarkers, and the potential of pharmacological management of histone modifications to achieve inhibition of the activity of the pathological process.

Keywords: children; obesity; metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; post-translational histone modifications

M.I. Tutchenko¹, D.V. Rudyk¹, S.A. Aslanian², S.L. Chub¹, M.S. Besedinskyi¹

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Recurrent variceal bleeding in alcoholic liver cirrhosis (a case report)

Abstract. Alcoholic liver cirrhosis is widely known to doctors for its complications, including variceal bleeding from the esophagus and/or stomach. Recurrent variceal bleeding is considered a sign of decompensated portal hypertension. As fibrosis in the liver progresses, the gradient of portal pressure increases steadily, and each subsequent bleeding indicates a worsening survival prognosis. There are variety of measures available now to prevent upper gastrointestinal variceal bleeding. In the clinical case, the methods used to prevent repeated bleeding are described. Despite their use, numerous variceal bleedings were registered, which demonstrated the exceptional compensatory capabilities of the patient. In addition, long-term abstinence from the harmful factor, an alcohol, seems to be the most effective measure in this case.

Keywords: alcoholic cirrhosis; variceal bleeding; portal hypertension

Introduction

It is difficult to determine the global frequency of acute variceal bleeding (VB) due to the polyetiological nature of the disease [1]. Epidemiological studies indicate that the most frequent cause of acute bleeding on the African continent is schistosomiasis, while in the eastern part of the world (India, China, Japan), it is more often provoked by viral hepatitis B, C and their combination with delta hepatitis [2]. Alcohol abuse is the most common cause of liver cirrhosis with the development of esophageal varices among the population of America and Europe [3, 4]. As of 2023, mortality from complications of portal hypertension in Ukraine is 47.3 cases per 100,000 population, which ranks third in the structure of total mortality, and has not had a significant downward trend since 2015 [20].

The prevalence of esophageal varices correlates with the degree of compensatory capacity of the liver according to the Child-Pugh scale: it is reported to be 42 % in the compensated stage, 71 % in the subcompensated stage and 76 % in decompensated cirrhosis [5]. The occurrence of acute VB estimated to carry a 10–20% mortality rate [6, 7].

However, recent research violates the concept of irreversible changes in the liver parenchyma in cirrhosis. The

question of liver compensation in the absence of an impressive factor is being discussed more and more in general [11, 19].

We present a clinical observation of the treatment of a patient with decompensated portal hypertension (PH) caused by alcoholic liver cirrhosis, who had fourteen acute VB.

The purpose of the study was to demonstrate the regenerative potential of the liver parenchyma and rapid rehabilitation of the patient with multiple profuse variceal bleedings, provided there are abstinence intervals.

Materials and methods

The main methods of research we used were a scientific search and our own description of a clinical case. Laboratory methods, ultrasound examinations and spiral computed tomography were applied to confirm the diagnosis and carry out differential diagnosis. The endoscopic method was used for diagnosis and treatment (endoscopic ligation of esophageal varices with latex rings). Computed tomography was performed with intravenous enhancement of water-soluble contrast (iohexol) in the portal phase of blood flow followed by computer 3D modeling.

Case presentation

In the first hours after hospitalization, the Child-Pugh score was within the limits of class B: total bilirubin — 25.3 $\mu\text{mol/L}$, albumin — 31 g/l, INR — 1.78, moderate ascites, encephalopathy of the second grade. Other blood parameters are given in Table 1.

Table 1 — Biochemical and general blood tests, coagulogram

Blood parameters	Value
Total protein, g/L	53
Direct bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	6.3
Indirect bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	19
ALT, mmol/L	0.92
AST, mmol/L	1.83
α -amylase, U/L	114
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	67
Urea, mmol/L	5.2
White blood cells, $\times 10^9/\text{L}$	2.8
Red blood cells, $\times 10^{12}/\text{L}$	2.03
Hemoglobin, g/L	72
Platelets, $\times 10^9/\text{L}$	46
Hematocrit, %	21.5
Prothrombin time, sec	16
Prothrombin index, %	80
Fibrinogen, g/L	2.4

Treatment with hemostatic agents (tranexamic acid, vitamin K), antibiotics (rifaximin), beta-blockers (carvedilol), octreotide, and placement of a Sengstaken-Blakemore tube in the esophagus for three days led to the cessation of bleeding, which resumed on the seventh day and required re-insertion of the tube with hemoglobin values < 40 g/l and continued treatment, including erythrocyte transfusion.

Abdominal and thoracic computed tomography with intravenous contrast enhancement was performed to assess the spread of portosystemic shunts.

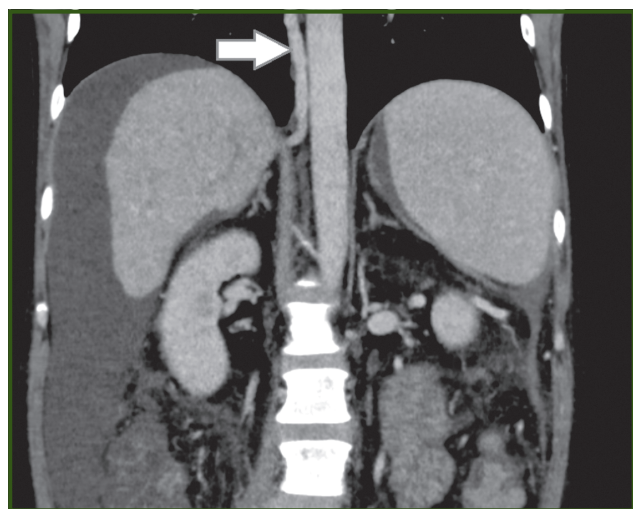


Figure 1 — Monochrome 2D image with contrast enhancement of the portal venous system. The arrow shows the portosystemic collateral to azygos vein

Since 2018, the patient has had four episodes of gastrointestinal bleeding (GIB) due to the formation of alcoholic cirrhosis of the liver, which required inpatient treatment and massive blood transfusions. In 2020, he underwent operation due to recurrent bleeding from the esophageal varices of the third degree. The procedure included devascularization of the abdominal part of the esophagus and the proximal part of the stomach, stapler circular transection of the esophagus in the epicardial area.

An intraoperative biopsy in an enlarged liver with many macronodular nodes showed fibrotic-cirrhotic changes in the parenchyma.

There was an abstinence from alcohol during the three postoperative months. Further, alcohol abuse, despite the treatment for alcohol dependence, resumed, which was accompanied by the recurrent bleeding from the esophageal varices. Hemostatic therapy, use of beta-blockers, endoscopic ligation of the esophageal varices, as well as treatment for alcohol addiction had a short-term effect and accompanied by repeated VB. A restrictive strategy of blood transfusion was used, which did not worsen biochemical indicators under conditions of severe blood loss.

During five years, the patient had fourteen variceal bleedings, which required hospital treatment. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt was not applied due to lack of technical possibility to perform the procedure. At the time of writing this case report, the patient is alive. He is recommended to strictly abstain from any alcohol consumption, to continue taking non-selective beta-blockers (carvedilol), to consider the possibility of endoscopic ligation of esophageal varices in order to prevent new cases of variceal bleeding.

Discussion

GIB is one of the most common causes of death in patients with cirrhosis and clinically significant PH. Gastroesophageal varices is the most common source of upper GIB in patients with PH [8]. The main factor in the development of esophageal VB is clinically significant PH [9]. In a sense, the acute loss of intravascular volume due to hemorrhage reduces splanchnic pressure and may stop hemorrhage. In contrast, sudden restoration of intravascular volume is associated with

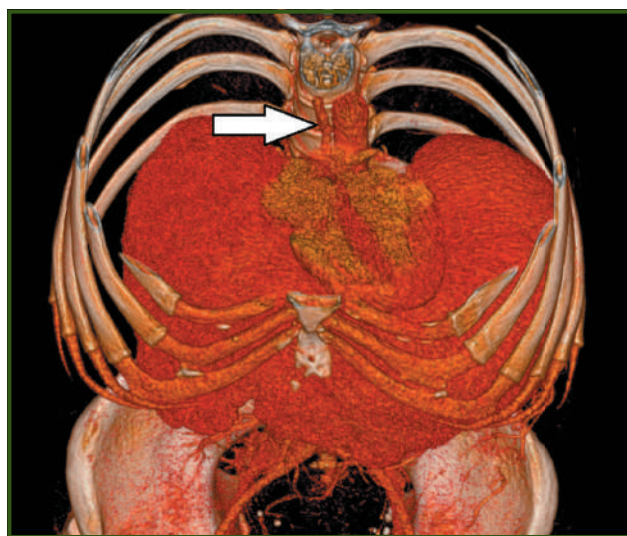


Figure 2 — 3D CT modeling. The arrow indicates the portosystemic collateral to the right of the esophagus

a sudden increase in portal pressure, which in turn may lead to failure to control bleeding and/or early recurrent bleeding [10]. According to Baveno VII, transfusion of fresh frozen plasma for acute VB is not recommended, because it will not correct the coagulopathy and may lead to volume overload and worsening portal pressure [11]. Hospitalized patients with end-stage liver disease have pronounced coagulopathy, but prolonged prothrombin time does not reflect an increased tendency to bleeding in these patients, so INR correction with fresh frozen plasma should not be performed [12, 13]. Somatostatin and vasopressin analogs (octreotide, terlipressin) exert their effect by reducing splanchnic blood flow, thus decreasing portal pressure [1, 5, 8, 14]. They are very effective, and a meta-analysis has clearly shown that the use of these vasoconstrictors is associated with a significantly higher probability of bleeding control and lower seven-day mortality [15]. In patients with uncontrolled bleeding, esophageal balloon tamponade with a Sengstaken-Blakemore tube is recommended, but it carries a high risk of complications, in particular respiratory infection [16]. Large international observational study has confirmed a beneficial effect on survival of preemptive transjugular intrahepatic portosystemic shunt only in patients with Child-Pugh C (score 10–13), but not in those with Child-Pugh B with active bleeding [17]. Alcohol-associated hepatitis usually progresses to liver cirrhosis if alcohol abuse continues, but in those who stop it, the hepatitis regresses within a few months, while the cirrhosis that has already occurred remains [18].

Conclusions

1. The main goal is to demonstrate the possibilities of hepatocyte regeneration in alcoholic cirrhosis and multiple profuse variceal bleedings under the condition of periodic abstinence.
2. Recurrences of bleeding from esophageal varices depend on the intensity of alcohol damage, and abstaining from alcohol in combination with pathogenetic treatment has positive results.
3. There are reasons to consider a restrictive strategy of blood transfusion decisive for the survival in this clinical case in combination with pathogenetic treatment, even after fourteen acute variceal bleedings.

References

1. Zuckerman MJ, Elhanafi S, Mendoza Ladd A. Endoscopic Treatment of Esophageal Varices. *Clin Liver Dis.* 2022 Feb;26(1):21-37. doi: 10.1016/j.cld.2021.08.003.
2. Alberts CJ, Clifford GM, Georges D, Negro F, Lesi OA, et al. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Aug;7(8):724-735. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00050-4.
3. Rehm J, Shield KD. Global Burden of Alcohol Use Disorders and Alcohol Liver Disease. *Biomedicines.* 2019 Dec 13;7(4):99. doi: 10.3390/biomedicines7040099.
4. Manthey J, Shield KD, Rylett M, Hasan OSM, Probst C, Rehm J. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. *Lancet.* 2019 Jun 22;393(10190):2493-2502. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32744-2.
5. Edelson J, Basso JE, Rockey DC. Updated strategies in the management of acute variceal haemorrhage. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021 May 1;37(3):167-172. doi: 10.1097/MOG.0000000000000723.
6. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2017 Jan;65(1):310-335. doi: 10.1002/hep.28906.
7. Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology.* 2014 Feb;146(2):412-19.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.018.
8. Zanetto A, Shalaby S, Feltracco P, Gambato M, Germani G, et al. Recent Advances in the Management of Acute Variceal Hemorrhage. *J Clin Med.* 2021 Aug 25;10(17):3818. doi: 10.3390/jcm10173818.
9. Premkumar M, Anand AC. Overview of Complications in Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2022 Jul-Aug;12(4):1150-1174. doi: 10.1016/j.jceh.2022.04.021.
10. Zanetto A, Barbiero G, Battistel M, Sciarrone SS, Shalaby S, et al. Management of portal hypertension severe complications. *Minerva Gastroenterol (Torino).* 2021 Mar;67(1):26-37. doi: 10.23736/S2724-5985.20.02784-1.
11. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII — Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022.
12. Campello E, Zanetto A, Bulato C, Maggiolo S, Spiezia L, et al. Coagulopathy is not predictive of bleeding in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Liver Int.* 2021 Oct;41(10):2455-2466. doi: 10.1111/liv.15001.
13. Zanetto A, Rinder HM, Campello E, Saggiorato G, Deng Y, et al. Acute Kidney Injury in Decompensated Cirrhosis Is Associated With Both Hypo-coagulable and Hyper-coagulable Features. *Hepatology.* 2020 Oct;72(4):1327-1340. doi: 10.1002/hep.31443.
14. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Pharmacologic Management of Portal Hypertension. *Clin Liver Dis.* 2019 Nov;23(4):713-736. doi: 10.1016/j.cld.2019.06.004.
15. Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Jun;35(11):1267-78. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05088.x.
16. Martínez J, Hernández-Gea V, Rodríguez-de-Santiago E, Téllez L, Procopet B, et al.; International Variceal Bleeding Observational Study Group and Baveno Cooperation. Bacterial infections in patients with acute variceal bleeding in the era of antibiotic prophylaxis. *J Hepatol.* 2021 Aug;75(2):342-350. doi: 10.1016/j.jhep.2021.03.026.
17. Hernández-Gea V, Procopet B, Giráldez Á, Amitrano L, Villanueva C, et al.; International Variceal Bleeding Observational Study Group and Baveno Cooperation. Preemptive-TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study. *Hepatology.* 2019 Jan;69(1):282-293. doi: 10.1002/hep.30182.
18. Shah NJ, Royer A, John S. Alcoholic Hepatitis. 2023 Jun 5. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.*
19. Reiberger T, Hofer BS. The Baveno VII concept of cirrhosis recompensation. *Dig Liver Dis.* 2023 Apr;55(4):431-441. doi: 10.1016/j.dld.2022.12.014.
20. Babicheva O.O., Bilenko V.V., Nesterova A.O. Analiz dynamiky zakhvoriuvanosti na portalnu hipertenziiu patsientiv z tsyrozom pechinky. *Innovations and Prospects in Modern Science: The 6th International Scientific and Practical Conference, Stockholm, June 5–7, 2023. Stockholm, 2023. P. 75 (in Ukrainian).*

Received 04.08.2024

Revised 15.08.2024

Accepted 24.08.2024 ■

Information about authors

Mykola I. Tutchenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery, Faculty of Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: tutchenko@ukr.net; phone: +380 (67) 788-35-72; <https://orcid.org/0000-0002-5050-6494>

Diana V. Rudyk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery, Faculty of Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Dianavrudyk@ukr.net; phone: +380 (63) 859-11-78; <https://orcid.org/0000-0001-9736-3614>

Serhii A. Aslanian, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Military Surgery, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergeyaslanian@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4122-775X>

Serhii L. Chub, PhD Student, Laboratory Assistant, Department of Surgery, Faculty of Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: chub.mil.doc@gmail.com; phone: +380 (93) 076-68-68; <https://orcid.org/0000-0001-6489-7345>

Mykola S. Besedinskyi, PhD Student, Assistant, Department of Surgery, Faculty of Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: mr.besedinsky@gmail.com; phone: +380 (67) 282-08-92; <https://orcid.org/0009-0009-8618-1458>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The study was carried out within the framework of the National Research Council of the Department of Surgery of the Faculty of Dentistry of Bogomolets National Medical University "Application of the latest technologies in emergency abdominal surgery" (state registration number 0116U000121).

Authors' contribution. M.I. Tutchenko — work concept and design, writing the article; D.V. Rudyk — data collection and analysis, final approval of the article; S.A. Aslanian, S.L. Chub — data collection and analysis, writing the article; M.S. Besedinskyi — data collection and analysis, responsibility for statistical analysis.

Тутченко М.І.¹, Рудик Д.В.¹, Асланян С.А.², Чуб С.Л.¹, Бесєдінський М.С.¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Повторні варикозні кровотечі при алкогольному цирозі печінки (клінічний випадок)

Резюме. Алкогольний цироз печінки відомий лікарям своїми ускладненнями, у тому числі кровотечами з варикозно розширених вен стравоходу та/або шлунка. Повторні варикозні кровотечі вважаються ознакою декомпенсованої портальної гіпертензії. У міру прогресування фіброзу в печінці градієнт портального тиску неспинно зростає, що вказує на погіршення прогнозу виживання з кожною наступною кровотечею. Сьогодні доступне різноманіття заходів для профілактики вари-

козних кровотеч. У клінічному випадку описано методи, які були застосовані для запобігання повторній кровотечі. Попри їх використання, зафіксовано численні варикозні кровотечі, що продемонструвало виключні компенсаторні можливості пацієнта. Крім того, найефективнішим заходом у цьому випадку було утримання від ушкоджуючого фактора — алкоголю.
Ключові слова: алкогольний цироз; варикозна кровотеча; портальна гіпертензія

Чабан М.¹, Шевцова З.², Гапонов В.³

¹ Дніпропетровська обласна універсальна наукова бібліотека ім. Первоучителів слов'янських Кирила і Мефодія, м. Дніпро, Україна

² ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

³ Дніпровський державний медичний університет МОЗ України, м. Дніпро, Україна

Федір Глазунов — викладач, латиніст з українською душею

Резюме. У статті йдеться про походження та освіту кандидата богослов'я Федора Глазунова. Увага приділяється його викладацькій роботі в різних духовних і медичних навчальних закладах. Особливе місце займала його співпраця з істориком, академіком Дмитром Яворницьким, зокрема, у вченій архівній комісії. Показано дружні стосунки Федора Глазунова з істориком церкви Василем Бідновим та його родиною, з художником Миколою Погрібняком. Надано спогади Олександри Серафимової (дочки просвітянина Івана Труби) про Федора Глазунова та його дружину Анастасію Гаркавцеву. Стаття сприяє поверненню із незаслуженого забуття представника педагогічної науки Придніпров'я Федора Глазунова, викладача з українською душею.

Ключові слова: Федір Глазунов (викладач латини, української і російської мови); учителька Анастасія Гаркавцева; академік Дмитро Яворницький; історик Іван Біднов; просвітянка Олександра Серафимова; художник Микола Погрібняк; Катеринославщина — Дніпропетровщина

Перед початком та під час Другої світової війни латинську мову для студентів-медиків у місті на Дніпрі викладав Федір Григорович Глазунов — зовсім забута постать серед представників педагогічної науки нашого краю. Кандидат богослов'я, випускник Київської духовної академії, він намагався в радянський час жити тихенько й непомітно. Невідома навіть дата його смерті. Проте повернути із незаслуженого забуття ім'я цієї талановитої людини варто. Тим більше, що й до війни Федір Глазунов викладав у Дніпропетровську в сестринсько-акушерській та зуболікувальній школах. Не будучи лікарем за фахом, він не тільки ділився своїми філологічними знаннями, а й сприяв формуванню найкращих рис характеру в майбутніх медиків.

Із закриттям радянською владою в Катеринославі духовної семінарії викладачі залишилися без роботи. У цій скрутній ситуації допомогу їм запропонував відомий український історик Дмитро Яворницький, тодішній очільник не лише музею, а й архіву. У листі до Дмитра Багалія з Катеринослава від 22 червня 1924 року Дмитро Іванович писав про своїх співробітників в архіві: «Працюють у мене добре Василь Олексійович Греків, Хведір Григорович Глазунов, обидва з вищою освітою; єсть

ще і третій працівник, Трохим Миколаєвич Романченко, гарний, дуже гарний працівник, та, на жаль, сильно хворий на сухоти» [1].

Хто ж такий Федір (у Яворницького — Хведір) Григорович Глазунов? Відомо, що і Глазунов, і Греков (останній, до речі, племінник міського голови Катеринослава Івана Грекова) до революції працювали викладачами в міських духовних закладах.

Походження й освіта

Федір Глазунов за національністю українець. Народився 15 лютого 1877 року в селі Успенівка Олександрівського повіту на Катеринославщині. Село, засноване 1802 року, належало до Туркенівської волості. З енциклопедичного словника Ф.А. Брокгауза й І.А. Єфрона відомо, що «Успенівка — село Александровского уезда Екатеринославской губернии при речке Янчуле. Жителів 3613. Школа, ярмарка, 4 торгово-промислових заведення». Нині Успенівка у складі Гуляйпільського району Запорізької області.

Батьками Федора були Григорій і Марфа Глазунови. «Батько мій, по-теперішньому був міщанин, — зазначав Ф. Глазунов у автобіографії, — а тому, не маючи змоги



Село Успенівка, де народився Федір Глазунов.
Сучасне фото

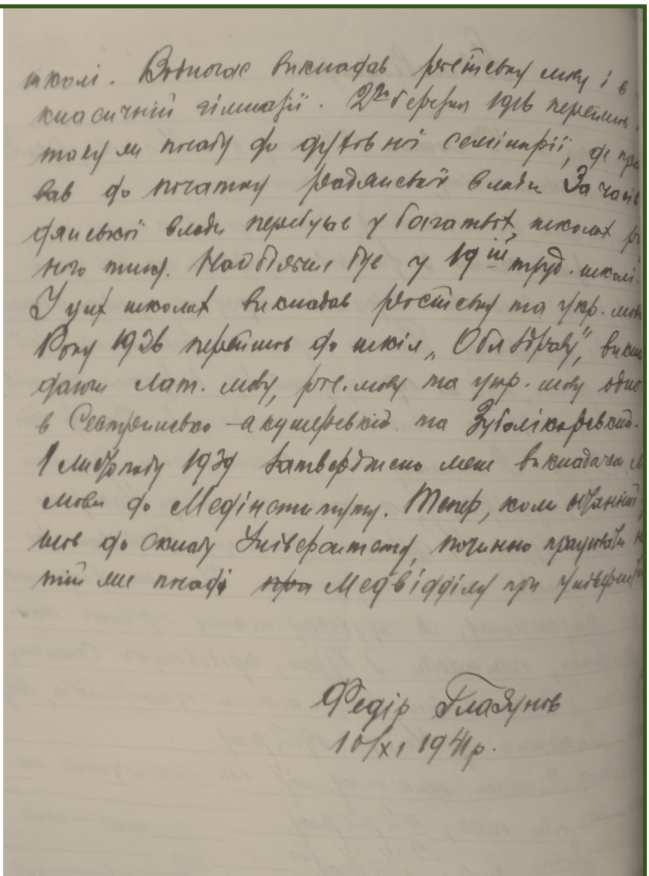
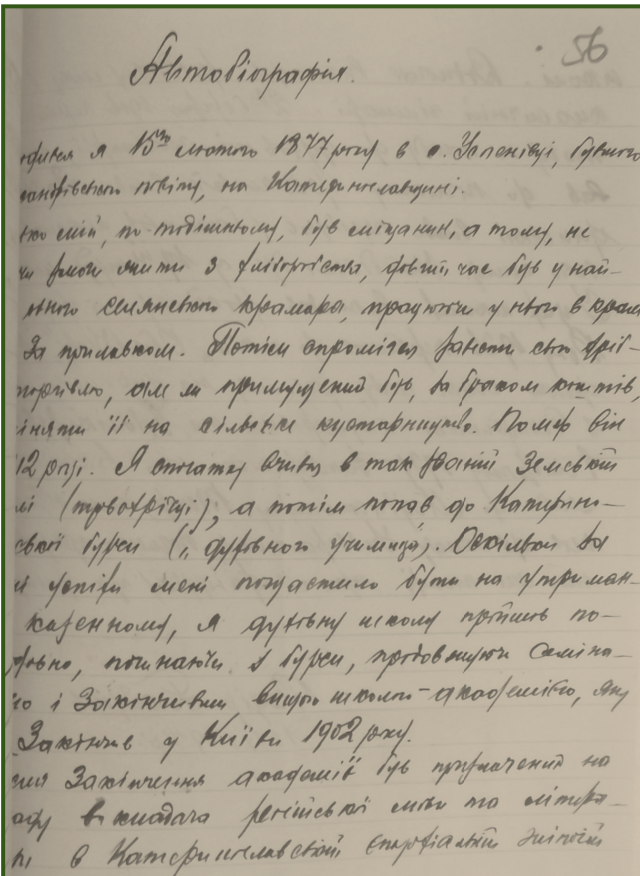
жити з хліборобства, довгий час був у наймах одного селянського крамаря, працюючи у нього в крамниці за прилавком. Потім спромігся завести свою дрібну торгівлю, але ж примушений був, за браком коштів, помінати її на сільське кустарництво. Помер він у 1912 році» [2]. У дипломі, виданому Федору Глазунову Київською духовною академією, його батька названо купцем. Федір спочатку вчився в земській трирічній школі, а потім потрапив до Катеринославського духовного училища (так званої бурси). Зважаючи на добрі успіхи, йому пощастило навчатися казенним коштом. Таким чином, він послідов-

но пройшов усі сходинки духовної школи: після бурси скінчив Катеринославську духовну семінарію, а згодом здобув і вищу освіту в Київській духовній академії.

У семінарії Федора Глазунова відзначали як першого учня в класі. Приміром, у «Разрядном списке воспитанников Екатеринославской духовной семинарии за 1896/97 учебный год» він відкриває список учнів п'ятого передостаннього класу й у числі краших п'яти учнів його нагородили книгою [3]. Влітку 1898 року ім'я Глазунова знову розпочинає список випускного класу — його нагороджують книгою в числі трьох краших учнів. Юнак закінчує навчання по першому розряду зі званням студента семінарії.

31 серпня 1898 року Федір Глазунов вступає до Київської духовної академії, яку вважали на початку ХХ століття одним з найліберальніших освітніх закладів Російської імперії. Того ж дня до числа студентів академії був зарахований і катеринославець Платон Мефодійович Петров (1871–1921) — майбутній єпископ Уманський, батько письменника В. Домонтовича (Віктора Платонова Петрова). Однокурсником і товаришем Глазунова став також Василь Олексійович Біднов (1874–1935) — згодом помітний український громадський діяч дореволюційного Катеринослава, активіст просвітницького руху, дослідник архівів, історик церкви в Україні.

17 червня 1902 року Ф.Г. Глазунов закінчує академію зі званням кандидата богослов'я. Диплом йому підписує новопризначений ректор академії єпископ Платон (у миру Порфирій) Рождественський, 1866–1934) —



Автобіографія Федора Глазунова. 1941 рік. З фондів Державного архіву Дніпропетровської області

майбутній екзарх Грузії та від 1921 року — керуючий Північно-Американською єпархією. Цікаво, що ректор сам лише за сім років до того скінчив цю ж Київську академію.

Викладацька робота

26 серпня 1902 року Федора Глазунова призначають викладачем російської мови та літератури в Катеринославське єпархіальне жіноче училище. Водночас він викладає ці дисципліни й у класичній чоловічій гімназії. 1912 року отримує чин надвірного радника.

2 березня 1916 року Ф. Глазунов перейшов на посаду викладача російської мови та літератури до Катеринославської духовної семінарії, де працював до самого приходу радянської влади. В одній анкеті він називає дату завершення свого викладання в семінарії 1 листопада, у другій — 20 жовтня 1919 року. За радянської влади талановитий педагог викладав у багатьох навчальних закладах. Так, у 1920 році був завідуючим та викладачем у трудовій школі № 111, у 1920–1921 роках — у школі № 56. Найдовше працював у трудовій школі № 19 (1921–1934), викладаючи як російську, так і українську мови. У 1934–1936 роках у трудовій школі № 2 читав курс української мови.

Хоча директор архіву Дмитро Яворницький 1924 року називає Ф. Глазунова працівником обласного архіву, сам Глазунов при поданні документів до університету за часів німецької окупації в 1941 році про свою роботу в архіві не згадує (це можна пояснити тим, що при вступі на роботу до вишу важливо було насамперед показати свій педагогічний досвід).

Знання латинської мови сприяло його викладацькій роботі в медичних навчальних закладах. Адже курс латини входив до обов'язкового переліку навчальних предметів. Латинська мова використовувалася для виписки рецептів, у науковій термінології тощо. У професійній діяльності Федір Глазунов вдало застосував філологічний фах у медичній галузі. Без сумніву, Федір Григорович любив свій предмет, частенько використовував мудрі латинські вислови в побуті, зокрема: *scientia potentia est* (знання — сила); *dum spiro, spero* (поки ди-



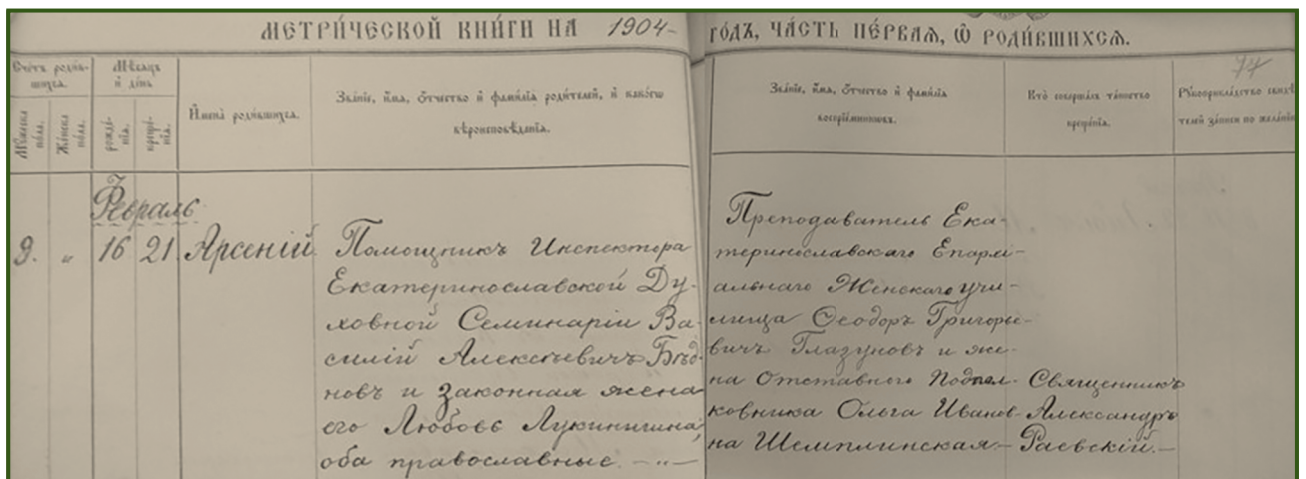
Дніпро. Колишнє Катеринославське єпархіальне жіноче училище, у якому викладав Федір Глазунов (вулиця Сергія Єфремова, 25). Сучасне фото

хаю, сподіваюся); *per aspera ad astra* (крізь терни до зірок), *terra incognita* (невідома земля); *docendo discimus* (навчаючи інших, навчаємось самі) тощо.

Друзі, колеги

Долю Федора Глазунова надзвичайно цікавився в листах до Дмитра Яворницького його однокурсник, історик церкви Василь Олексійович Біднов, який через історичні обставини опинився в еміграції в Чехії. Ось що писав Василь Біднов Дмитру Яворницькому від 17 квітня 1924 року з Праги: «З радістю довідався про Хвед. Гр. Глазунова та Вас. Олек. Грекова. Обоє їх часто згадую: перший — товариш студентських років і кум мій, а другий — доволітній колега, співробітник по семінарії. Клянюсь їм низенько обом і цілую їх! Як вони поживають? Що вони роблять? Клянюсь усім «архівістам», у тому числі й Т.М. Романченкові» [4].

Покумалися Біднов і Глазунов ось як. 16 лютого 1904 року народився, а через п'ять днів, тобто 21 лютого, в Преображенському соборі Катеринослава був охрещений Арсеній (Арсен) — старший син Василя Біднова. Зацитуємо метричний запис про цю подію. Батьки



Запис у метричній книзі Преображенського собору за 1904 рік. Федір Глазунов — хрещений батько Арсенія (сина просвітян Біднових)



Художник Микола Погрібняк — друг родини Глазунових-Гаркавцевих

новонародженого: «помошник инспектора Катеринославської духовної семінарії Василій Алексеевич Бєднов и законная жена его Любовь Лукинишна, оба православные». Тут явна описка священника, який робив запис, — дружину Біднова звали Любов Євгенівна. Хрещеними батьками новонародженого Арсена стали «преподаватель Катеринославського єпархіального жіночого училища Федор Григорьевич Глазунов и жена отставного подполковника Ольга Ивановна Шемплинская. Священник Александр Раевский» [5]. Ольга Іванівна Шемплінська, як ми вважаємо, — бабуся Арсена, тобто матір Любові Євгенівни Біднової.

Хрещеник Федора Глазунова, Арсен Біднов (1904–1928), на жаль, прожив коротке, мов спалах, життя. «Дуже здібний, не по літам розумний хлопець, справжній вундеркінд», — так характеризувала юнака українська журналістка Ганна Келлер (уроджена Чикаленко), яка бачила його в 1914 році. Через чотири роки, 6 жовтня 1918 року, Арсен разом з батьком виїхали до Кам'янка-Подільського, куди Василя Біднова запросили до університету на професорську посаду. У 1920–1921 роках Біднови перебували в таборах для інтернованих українських вояків у Польщі. У 1921–1922 роках мешкали в Крем'янці на Волині, потім під Варшавою. Влітку 1922 року виїхали до Чехо-Словаччини, де Арсен навчався в технічному вузі. 1928 року, закінчивши студії, юнак пішов купатися до Влтави (був добрим плавцем), скочив у воду й не виринав. Поховали його на Ольшанському цвинтарі в Празі [6].

1926 року Федір Григорович Глазунов працював у навчальних закладах системи облздороввідділу, викладаючи латинську, російську та українську мови. Одночасно читав курси в сестринсько-акушерській та зуболікарській школах [7].

Разом із Федором Глазуновим у Катеринославському єпархіальному жіночому училищі працював Сергій Онуфрійович Липківський, на шість років старший за нього. У товаришів виявилось багато спільного. Сергія Липківського обрали першим головою Катеринославського літературно-артистичного товариства «Просвіта» (1906–1910), на цій посаді він залишався до самого від'їзду до Маріуполя. Федір Глазунов теж не міг стояти осторонь українського життя в Катеринославі, хоча зовнішніх виявів його активності в «Просвіті» ми не знаходимо. Він міг просто не «експонуватися», якщо скористатися висловом ще одного просвітянина, історика й політика Дмитра Дорошенка.

7 березня 1910 року Федір Григорович Глазунов виступив на засіданні Катеринославської вченої архівної комісії, де обговорювалася біографія і творчість місцевого українського поета Івана Манжури. У «Літописі» цієї комісії читаємо так: «Ф.Г. Глазунов повідомив, що Манжура навряд чи міг проживати у поміщиків Синьогубів. Він обертався здебільшого серед духовенства» [8].

Спогади про Федора Глазунова та його дружину Анастасію Гаркавцеву

У Катеринославі наш герой близько зійшовся з родиною місцевих просвітян Гаркавцевих. Четверо дітей Сави Гаркавцева — Євгенія, Анастасія, Федір і Агаф'я (за чоловіком Хоцинська) були активними членами місцевої «Просвіти». Майбутня дружина Федора Глазунова, Анастасія Гаркавцева, працювала вчителькою жіночої гімназії Наталії Бітнер. У 1917 році її обирали товаришем (заступником) голови Українського учительського товариства нашого міста. Вона брала участь у першому з'їзді вчителів Катеринославщини. З початком Лютневої революції та визвольної боротьби Анастасія Гаркавцева відкрила власну гімназію, де 1917 року Учителівське товариство уряджало курси українознавства. Гімназія знаходилася на розі Козачої та Казанської вулиць [6].

Письменник Микола Миколаєнко занотував у 1968 році спогади Олександри Іванівни Серафимової (доньки просвітянина Івана Труби). «Давайте краще, — запропонувала Олександра Іванівна, — я вам розповім трохи про Гаркавцевих-Глазунових. Глазунов Федір Григорович — інтересна людина. Його глибоко поважав Яворницький, у родині якого він був як свій. А взагалі я хотіла б, щоб ви у них побували, у них написані спогади. Я ледве умовила Анастасію Савівну Гаркавцеву передати один примірник спогадів до музею Олені Григорівні Яременко. У Глазунова часто бував Паторжинський, вони разом закінчували Катеринославську духовну семінарію (тільки з різницею в двадцять років: Глазунов у 1898 р., Паторжинський у 1917 р. — Авт.). Глазунов згодом скінчив і духовну академію в Києві. Коли Анастасія Савівна Гаркавцева з Федором Григоровичем Глазуновим на рушник стали, Паторжинський співав у них на весіллі. Це було, якщо не помиляюся, року 1925-го. Федір Гаркавцев, брат Анастасії Савівни, був лікарем. У перші роки після революції, коли лютував тиф, він безбоязно лікував людей, але заразився й помер. А сестра її була акушеркою...

Десять років тому 1924-го художник Микола Степанович Погрібняк написав портрет Анастасії Савівни Гаркавцевої, яка тоді ще не була одружена. І згодом Микола Степа-

нович, хрещений батько її дітей, багато своїх картин дарував Анастасії Савівні — вони висіли в її квартирі. А господині хотілося ще й той, давній портрет, де вона була зображена в молоді літа. «Дайте мені його», — просила. Але Микола Степанович відбувався жартом: «Та мені шкода», і не віддав. Але нині, по смерті Миколи Степановича, ніхто не знає, де подівся той портрет». Так закінчила свої спомини Олександра Серафимова.

Авторам цього нариса пощастило побувати на малій батьківщині Миколи Степановича Погрібняка в селі Козацьке Звенигородського району Черкаської області, поспілкуватися з його родичами і земляками. Це село має дивовижну історію, пов'язану з Григорієм Потьомкіним, родинами Енгельгардтів, Голіциних, Фундуклеєвих, Врангелів, але це вже інша тема.

Олександра Серафимова продовжила свою оповідь: «Анастасія Савівна Гаркавцева розповідала: оце, каже, прийде до них Яворницький, побачить чи вишиванку яку, чи книгу рідкісну й одразу анексує, сміючись: «Для музею потрібно». Я познайомила добродія (Володимира) Зарембу з Анастасією Савівною Гаркавцевою та Любов'ю Миколаївною Биковою. В останньої він взяв світлинах, сказав, що перефотографує й поверне: на тих світлинах були зображені будівлі, де мешкав Манжура... Їх, кажу, взяв Заремба й не повернув. То Гаркавцева за це на мене гнівалась» [9].

Під час окупації

1 листопада 1939 року Ф.Г. Глазунова затвердили викладачем латинської мови в Дніпропетровському медичному інституті. З початком війни та окупації деякі викладачі медінституту, які не виїхали в евакуацію, стали працювати в новоствореному Дніпропетровському українському державному університеті. 10 листопада 1941 року Глазунов склав свою автобіографію, через тиждень, саме 17 листопада, звернувся до адміністрації університету із заявою такого змісту:

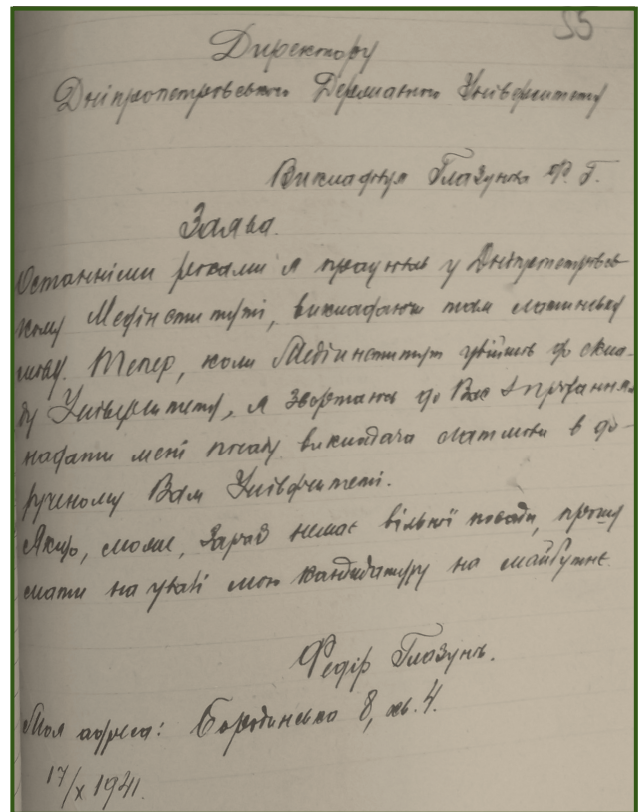
Директору Дніпропетровського
державного університету
викладача Глазунова Ф.Г.

Заява

Останніми роками я працював у Дніпропетровському медінституті, викладаючи там латинську мову. Тепер, коли медінститут увійшов до складу Університету, я звертаюсь до Вас із проханням надати мені посаду викладача латинської мови в дорученому Вам Університеті. Якщо, може, зараз немає вільної посади, прошу мати на увазі мою кандидатуру на майбутнє.

Моя адреса: вул. Бородінська, 8, кв. 4. 17.X. 1941 [10].

Федір Глазунов мав на той час 39 років педагогічного стажу, з них 35 — у середніх навчальних закладах і 4 — у вищих. В анкеті зазначав, що під час окупації став викладати в медінституті з 1 листопада 1941 року. Одночасно з 1 жовтня 1941 викладав українську мову в СШ № 78. 27 серпня 1942 року він заповнив для університету ще одну анкету. І це останній відомий нам факт його життя.



Заява Федора Глазунова про прийняття на роботу до Дніпропетровського державного університету. 1941 рік. З фондів Державного архіву Дніпропетровської області

Як склалася його подальша доля — невідомо, як і доля переданих до музею спогадів А.С. Гаркавцевої, про які згадувала О.І. Серафимова (Труба).

Список літератури

1. Епістолярна спадщина академіка Д.І. Яворницького. Укладачі: С. Абросимова, Н. Василенко, А. Перкова; за заг. ред. Н. Капустіної. Д.: АРТ-ПРЕС, 2005. Вип. 4. С. 302.
2. Державний архів Дніпропетровської області (ДАДО). Ф. 4398. Оп. 1. Спр. 32. Арк. 56-57.
3. Екатеринославские епархиальные ведомости. Екатеринослав, 1897. № 19. С. 271.
4. Епістолярна спадщина академіка Д.І. Яворницького. Укладачі: С. Абросимова, Н. Василенко, А. Перкова; за заг. ред. Н. Капустіної. Д.: АРТ-ПРЕС, 1997. Вип. 1. С. 46.
5. ДАДО. Ф. 193. Оп. 3. Спр. 437. Арк. 76, зв. — 77.
6. Чабан М. Діячі Січеської «Просвіти» (1905–1921). Біографічний словник. Д.: ІМА-прес, 2002. С. 107-108, 160-161.
7. ДАДО. Ф. 4398. Оп. 1. Спр. 32. Арк. 56, зв. 59.
8. Летопись Екатеринославской ученой архивной комиссии. Екатеринослав, 1910. Вып. 6. С. 254.
9. Миколаєнко М. Недокінчена розмова. Бористен. 1992. № 10. С. 25-28.
10. ДАДО. Ф. 4398. Оп. 1. Спр. 32. Арк. 55.

Отримано/Received 03.06.2024

Рецензовано/Revised 08.07.2024

Прийнято до друку/Accepted 10.07.2024 ■

Information about authors

M.P. Chaban, Dnipropetrovsk Regional Universal Scientific Library named after the First Slavic teachers Cyril and Methodius, Dnipro, Ukraine
Z.I. Shevtsova, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine
V.V. Gaponov, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: v_gaponov@ukr.net

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

M.P. Chaban¹, Z.I. Shevtsova², V.V. Gaponov³

¹ Dnipropetrovsk Regional Universal Scientific Library named after the First Slavic Teachers Cyril and Methodius, Dnipro, Ukraine

² State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

³ Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Fedir Hlazunov — teacher and Latinist with a Ukrainian soul

Abstract. The article considers the origin and education of candidate of theology Fedir Hlazunov. It highlights his teaching career in various religious and medical educational institutions. A special attention is paid to his collaboration with the historian and academician Dmytro Yavornytskyi, particularly in the scientific archival commission. The article also explores Hlazunov's friendship with church historian Vasyl Bidnov and his family, as well as with the artist Mykola Pohribniak. It includes the memoirs of Oleksandra Serafimova (daughter of the enlightener Ivan Truba) about Fedir

Hlazunov and his wife, Anastasiia Harkavtseva. The article brings attention to the revival of Fedir Hlazunov, a representative of pedagogical science in the Dnieper region, whose Ukrainian spirit had long been unjustly forgotten.

Keywords: Fedir Hlazunov (teacher of Latin, Ukrainian, and Russian languages); teacher Anastasiia Harkavtseva; academician Dmytro Yavornytskyi; historian Ivan Bidnov; enlightener Oleksandra Serafimova; artist Mykola Pohribniak; Yekaterynoslav-Dnipropetrovsk region



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Колонзак™

Запорюка легкої роботи кишечника



- **Сприяє усуненню дискомфорту в кишечнику¹**
- **допомагає нормалізувати випорожнення¹**
- **сприяє покращенню якості життя людини¹**

1. Інформація з листка-вкладишу дієтичної добавки Колонзак™.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Інформація з листка-вкладишу дієтичної добавки Колонзак™. Склад: масляна кислота 250 мг, інулін 100 мг, Bifidobacterium bifidum Bb-06 SD6576 $1,8 \times 10^9$ КУО, Bifidobacterium lactis BI-04 ATCC SD5219 $0,9 \times 10^9$ КУО. **Спосіб споживання та рекомендована добова доза:** дорослим по 1-2 капсули на добу після прийому їжі. Тривалість споживання визначається лікарем індивідуально. Враховуючи властивості компонентів, Колонзак™ може використовуватись: при станах організму, що супроводжуються порушеннями роботи кишечника та розладами регуляції випорожнень; необхідності підтримки нормального мікробіоценозу кишечника після прийому антибіотиків, під час вікових змін, фізичних навантажень; впливу негативних екологічних, кліматичних, стресових та соціальних факторів. **Рекомендації до споживання.** Дієтична добавка до раціону харчування – додаткове джерело масляної кислоти, інуліну та біфідобактерій, сприяє підтримці нормальної функції товстого кишечника, в тому числі у осіб, що мають синдром подразненого кишечника. Завдяки комплексній дії Колонзак™ сприяє усуненню дискомфорту в ділянці кишечника (здуття, відчуття важкості), регуляції випорожнень та покращенню якості життя (психоемоційного стану) людини. **Застереження до споживання.** Не рекомендується при підвищеній чутливості до складових компонентів. Не слід вживати дітям до 12 років, жінкам під час вагітності та грудного вигодовування. Не повинен застосовуватись як заміна повноцінного раціону харчування. Не перевищувати рекомендованої добової дози. Перед споживанням слід проконсультуватись з лікарем. Не є лікарським засобом. **Мінімальний термін придатності:** краще спожити до кінця дати, зазначеної на упаковці; термін придатності – 24 місяці від дати виробництва. **Номер партії (серії):** вказано на упаковці. **Умови зберігання:** зберігати у сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці при температурі від 8 до 25 °C. **Форма випуску:** капсули кишковорозчинні з масою вмісту 457 мг (mg) \pm 5%; по 30 капсул у картонній паці. **Найменування та місцезнаходження виробника:** SALIX SRL, Viale del Lavoro, 14 - 36030 MONTE DI MALO (VI), Італія, на замовлення PharmUnion LLC, 3524 Silverside Road, Suite 35B, Wilmington, Delaware, 19810, США / САЛІКС СРЛ, Віале дель Лаворо, 14 - 36030 Монте-ді-Мало (VI), Італія, на замовлення ФарміЮніон ЛЛС, 3524 Сільверсайд Роуд, Сьют 35В, Вільмінгтон, Делавер, 19810, Сполучені Штати Америки. **Найменування та місцезнаходження імпортера (прийняття претензій від споживачів):** ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, будинок 8, тел.: +38 (044) 281-23-33.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | Київ, б-р Вацлава Гавела, 8, 03124

Компанія Acino Group, Швейцарія

www.acino.ua

UA-COLO-IMI-052024-056

acino