

1.7 times lower than the CG indicator. In BA, the level of RI in patients with moderate anemia was reduced by 1.2 times, with severe anemia by 1.3 times compared to the CG. In SA, the level of RI in PP girls with moderate anemia was reduced by 1.09 times, and in girls with severe anemia by 1.15 times compared to CG. The following changes were visualized in the ovaries in MG: 38.5% follicular cysts, 32.3% polycystic ovaries, 16.9% corpus luteum cysts.

**Conclusions.** In pubertal girls with AUB and moderate and severe anemia, the most pronounced ultrasound changes are observed in the pelvic organs. The size of the uterus is characterized by its increase, the structure of the endometrium is heterogeneous and thickened. Uterine blood circulation is impaired, which is manifested by a decrease in tone in the uterine, basal and spiral arteries. Diagnostic changes in the ovaries include the presence of follicular cysts, polycystic ovaries and corpus luteum cysts.

**Key words:** pelvic organs, ultrasound and Doppler characteristics, abnormal uterine bleeding during puberty, anemia of varying severity.

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

Vygivska L. A.: <http://orcid.org/0000-0002-9389-4845><sup>ADEF</sup>

Pliekhova O. O.: <http://orcid.org/0000-0003-3183-8183><sup>BC</sup>

**Conflict of interest / Конфлікт інтересів:**

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

**Corresponding author / Адреса для кореспонденції**

Vygivska Lyudmyla Anatoliivna / Вигівська Людмила Анатоліївна

Kharkiv National Medical University / Харківський національний медичний університет

Ukraine, 61022, Kharkiv, 4 Nauky Avenue / Адреса: Україна, 61022, м. Харків, проспект Науки 4

Tel.: +380509675487 / Тел.: +380509675487

E-mail: [liudmilavygovskaya@gmail.com](mailto:liudmilavygovskaya@gmail.com)

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

Received 04.10.2024 / Стаття надійшла 04.10.2024 року

Accepted 03.03.2025 / Стаття прийнята до друку 03.03.2025 року

DOI 10.29254/2077-4214-2025-1-176-183-194

UDC 616.33-008: 615.24-085-053.81

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

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

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

[gorodnytska.inesa@gmail.com](mailto:gorodnytska.inesa@gmail.com)

*Gastroesophageal reflux disease (GERD) is increasingly recognized as a significant health problem among young patients. This condition, manifested by the reflux of gastric contents into the esophagus, can cause several symptoms, including heartburn, belching, and difficulty swallowing. This study is devoted to studying the effect of complex therapy with a proton pump inhibitor (pantoprazole) and a complex of plant extracts and salts (dietary supplement "Gastrotop") on the nitric oxide (NO) system and connective tissue metabolism in young people suffering from GERD.*

*The article presents results that confirm that the combination of PPI (pantoprazole) and "Gastrotop" represents a promising strategy for the treatment of GERD, aimed at both the inflammatory and structural components of the disease by regulating the activity of NO synthase isoforms and restoring the protective mechanisms of the esophageal mucosa, correcting the levels of sialic acids and glycosaminoglycans (GAGs).*

*The study involved 30 young patients with GERD, who were divided into two groups: Group I (n=15) – patients with erosive GERD and Group II (n=15) – with non-erosive form. The comparison group consisted of 15 practically healthy individuals. The study of blood plasma before treatment demonstrated a significant increase in the activity of total NO-synthase due to the pro-inflammatory – inducible isoform in the blood serum of patients with both erosive and non-erosive forms of GERD. In addition, an increase in the concentration of GAG and sialic acids was recorded in both groups of patients, which may indicate long-term damage to the mucosa regardless of changes in the endoscopic picture. After treatment with pantoprazole and taking the dietary supplement "Gastrotop" for 30 days, a statistically significant decrease in the activity of both iNOS and the concentration of sialic acids and GAG was recorded, indicating the restoration of barrier function and healing of defects in the esophageal mucosa.*

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

**Connection of the publication with the planned research work.**

The article is a fragment of the research project of the Department of Internal Medicine No. 1 of Poltava State Medical University "Optimization of diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with diseases of internal organs". State registration number 0124U000096.

**Introduction.**

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common disease characterized by the reflux of gastric contents into the esophagus, which causes direct damage to the esophageal mucosa and associated symptoms, such as heartburn and reflux. Traditional treatment focuses on suppressing the effect of hydrochloric acid on the esophageal mucosa using proton pump inhibitors (PPIs) and H<sub>2</sub>-histamine receptor antagonists. However, 30-40% of patients develop acid breakthrough symptoms, which increases the interest of researchers in alternative treatment strategies. The pathophysiology of GERD includes delayed gastric emptying and non-reflux-related esophageal injury factors (pepsin, bile acids, oxidative stress), which contribute to increased esophageal mucosa permeability and lead to barrier dysfunction and chronicity of symptoms [1].

Restoring the integrity and strengthening of the esophageal mucosal defense mechanisms is as important as reducing exposure to hydrochloric acid to prevent esophageal damage and the persistence of symptoms, so the integration of cytoprotective strategies may provide additional benefits for patients with refractory symptoms.

The esophageal mucosa has three levels of cellular defense that maintain its integrity and protect against damage caused by gastric reflux. These levels are divided into:

1. Preepithelial, which consists of mucus, bicarbonate, surfactant phospholipids, and salivary defense factors (e.g., epidermal growth factor, prostaglandins). This is the first line of defense against hydrochloric acid and pepsin. Mucus acts as a physical barrier, and bicarbonate neutralizes acid on the esophageal surface. In GERD, decreased salivary and mucus secretion or impaired bicarbonate secretion is inversely proportional to the exposure to hydrochloric acid and the level of CO damage. By enhancing mucus and bicarbonate secretion, cytoprotective agents such as alginates and prostaglandin analogs can strengthen this barrier.

2. Epithelial (cellular defense) is represented by tight junctions, cell renewal mechanisms, and antioxidant defense. In GERD, hydrochloric acid and pepsin can disrupt intercellular junctions, leading to increased epithelial permeability and inflammation, and oxidative stress can further contribute to epithelial damage.

3. Postepithelial defenses include blood supply to the esophageal submucosa and maintenance of normal acid-base balance. Adequate blood flow ensures the delivery of oxygen and nutrients, and NO and prostaglandins promote vasodilation and healing. Impaired microcirculation due to chronic inflammation, oxidative stress, or decreased NO production can delay mucosal healing and increase susceptibility to trauma. In turn, NO donors, rich in flavonoid compounds, and

drugs that affect microcirculation, can improve blood flow and promote tissue repair.

Among modern cytoprotective agents, it is worth noting the chewable tablets "Gastrotop" – a complex of polysaccharides, plant extracts, and salts, which are used to maintain the normal functioning of the gastrointestinal tract, especially the esophagus, in conditions associated with gastroesophageal reflux and/or increased secretion of hydrochloric acid. The tablets contain biologically active substances from the leaves of *Opuntia ficus-indica* (OFI).

Experimental studies conducted by Saad et al. [2] and Silva et al. [3] showed that the extract of *O. ficus-indica* cladodes (100 mg/kg body weight) was able to reduce the effects of oxidative stress by increasing the level of antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase). This effect is probably associated with the ability of this extract to reduce the level of lipid peroxidation in membrane cells by absorbing free radicals.

*Opuntia ficus-indica* showed anti-inflammatory and anti-ulcer effects [4]. Pathohistological examination of gastric mucosal biopsies from different experimental groups confirmed the gastroprotective efficacy of OFI oil against ethanol-induced symptoms such as inflammation, erosions, necrosis, and ulcers. In addition, OFI oil treatment accelerated the reduction of ethanol-induced ulcerated areas in a dose-dependent manner, leading to an increase in their healing time. The healing rate reached 91% on day 2 and 99% on day 3, and complete healing was achieved on day 4 with OFI oil treatment, while in all other groups, the ulcers remained partially unhealed. The therapeutic effect of OFI oil against gastric ulcers may be mediated by various bioactive compounds: due to its protective antioxidant properties, as well as antagonism against histamine H<sub>2</sub> receptors, stimulation of signaling pathways required for mucus and bicarbonate production, and reduction of inflammation in the gastric mucosa. In addition, the fatty acids of OFI oil (especially unsaturated ones) contribute to the reconstruction and restoration of the lipid layer of the cell membrane during the healing process of gastric ulcers [5].

*Olea europaea* and *Malva sylvestris* have anti-inflammatory effects, promote healing of the gastric mucosa, and protect the esophageal mucosa. In a study by S. Mousavi et al. [6], it was shown that mallow extract increased the healing rate of gastric mucosal ulcers and shortened the duration of their recovery process in rats. Also, the aqueous extract of *M. Sylvestris* inhibits both phases of pain (both neurogenic and inflammatory), with a predominant effect on the neurogenic phase, which indicates both central and peripheral effects.

*Olea europaea* has antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory, analgesic, and gastroprotective effects, and has also demonstrated wound-healing effects [7]. In addition, oleuropein has a nociceptive effect by blocking L-type Ca<sup>2+</sup> channels (LTCC) and has well-known anti-inflammatory properties [8].

However, there are no data on the effect of a complex of polysaccharides, plant extracts, and salts (gastrotop) on the metabolism of connective tissue param-

eters and the nitric oxide system in young patients with GERD with *Helicobacter pylori*-negative status.

**The aim of the study.**

To investigate the effect of the food supplement “Gastrotop” on the concentration of isoforms of nitric oxide synthase and nitrites, the content of sialic acids, glycosaminoglycans, and L-oxypoline in young patients with GERD in the dynamics of observation.

**Object and research methods.**

30 young patients with GERD who were treated in the Municipal Enterprise “Poltava Regional Clinical Hospital named after M.V. Sklifosovsky of the Poltava Regional Council” were examined. This study was conducted in accordance with the requirements of Good Clinical Practice (ICH E2(R6) GCP) and the Declaration of Helsinki of the World Health Organization. All patients provided informed voluntary consent prior to any procedures.

The diagnosis of GERD in patients was established following the requirements of the unified clinical protocol No. 943 dated October 31, 2013. The clinical and endoscopic manifestations of GERD were assessed. According to the results of the endoscopic examination, two groups were formed:

I (n=15) – patients with erosive GERD;

II (n=15) – patients with non-erosive GERD.

The average age of patients with erosive GERD in group I was 31.33±7.71 years, the ratio of men to women was 13 (86.7%) / 2 (13.3%). The average age of patients in group II with non-erosive GERD was 33.4±7.92 years, and the ratio of men to women was 8 (53.3%) / 7 (46.7%).

The control group consisted of 15 practically healthy individuals, of whom 7 (46.7%) were men and 8 (53.3%) were women, aged 24.3±5.25 years.

The presence and severity of GERD symptoms were analyzed using the GERD-Q questionnaire, which included questions about the well-being of patients during the previous week. When processing the results, the total score of the questionnaire and individual scores for each of the six factors were noted: the presence and frequency of heartburn, regurgitation, epigastric pain, nausea, heartburn at night, and the frequency of taking medications. The average score in the group with erosive GERD was 8.0±2.93 and in the non-erosive GERD – 8.87±2.0.

Both groups of patients took PPIs in standard doses (basic therapy, namely: Pantoprazole 40 mg 1 hour before breakfast and in the evening for 10 days, then – 40 mg 1 hour before breakfast for 20 days) and the dietary supplement “Gastrotop” (“Erboseta S.p.A,” San Marino) – 1 chewable tablet 15-20 minutes after main meals and one chewable tablet before bedtime for 30 days.

The study included patients with *H. pylori*-negative status, which was assessed by determining *H. pylori* antigen in feces.

All participants before and after treatment were determined by the indicators of the NO system in the blood plasma: the activity of total nitric oxide synthase (gNOS), the inducible form of NOS (iNOS), neuronal (nNOS) and endothelial (eNOS) form of NOS using the Griss-Ilosvay reagent [9]. The functional activity of surface epithelial cells of the esophageal mucosa was determined by the level of glycosaminoglycans and sialic acids (Hess reaction) [10].

The obtained data were entered and subjected to statistical processing using Microsoft Excel and GraphPad Prism 10 programs (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA), provided that the data were normally distributed, the results were presented as arithmetic means (M) and their standard deviation (SD). The significance of differences before and after treatment in one group was calculated using the Student’s t-test and the Wilcoxon test, for the analysis of indicators between groups the Kruskal-Wallis test and the Mann-Whitney U-test were used. Differences were considered statistically significant at p<0.05.

**Research results and their discussion.**

We assessed the factors of protection and aggression of the esophageal mucosa in the blood plasma of young patients with GERD before the start of therapy and after taking the complex, which included PPIs and gastrotop, for 30 days (table 1).

Nitric oxide (NO) is known to play an important role in maintaining the integrity of the esophageal mucosa and regulating the function of the lower esophageal sphincter (LES). Excessive production of nitric oxide by iNOS promotes inflammation and oxidative stress [11], whereas NO produced by eNOS promotes microcirculation and improves tissue repair. Dysregulation of NO metabolism in patients with GERD may contribute to impaired esophageal barrier function, suggesting that direct regulation of NO synthase activity may be an effective treatment.

According to the results obtained, in patients with both erosive and non-erosive forms of GERD, an increase in total NOS activity (gNOS) was observed be-

**Table 1 – Changes in the content of nitric oxide metabolism in the dynamics of treatment of patients with GERD, (M±m)**

Indicators	Group I before treatment (n=15)	Group I after treatment (n=15)	Group II before treatment (n=15)	Group II after treatment (n=15)	Practically healthy individuals (n=15)
gNOS, nmol/min per g protein	3,06±1,03##*	1,86±1,18	2,37±0,99*	1,85±0,87	1,39±0,1
eNOS, nmol/min per g protein	0,27±0,11*	0,38±0,19	0,23±0,08*	0,31±0,11	0,28±0,02
cNOS, nmol/min per g protein	0,58±0,16*	0,57±0,24	0,51±0,17	0,5±0,15	0,46±0,03
iNOS, nmol/min per g protein	2,47±0,94##*	1,29±1,07	1,86±0,87*	1,35±0,95	0,92±0,09
nNOS, nmol/min per g protein	0,32±0,13##*	0,2±0,06	0,28±0,15£	0,19±0,06	0,19±0,01
NO <sub>2</sub> , nmol/l	2,8±1,12##*	1,14±0,51	2,27±0,62##*	1,26±0,43	1.14±0.31

Notes: statistically significant differences: \* – between groups I and II before treatment and the group of practically healthy; ¥ – between the indicators of groups I and II after treatment and the group of practically healthy; # – between the indicators of group I before and after treatment; £ – between the indicators of group II before and after treatment.

**Table 2 – Changes in the content of sialic acids, glycosaminoglycans, and L-oxypoline in the dynamics of treatment of patients with GERD (M±m)**

Indicators	Group I before treatment (n=15)	Group I after treatment (n=15)	Group II before treatment (n=15)	Group II after treatment (n=15)	Practically healthy individuals (n=15)
Sialic acids, mmol/l	5,16±1,13#*	2,97±0,79¥	4,66±1,32#*	3,1±0,67¥	2,01±0,21
GAG, µg/ml	52,71±6,03#*	36,12±8,75¥	50,98±10,1#*	35,02±8,33¥	31,43±1,42
L-oxypoline, mmol/l	28,47±4,95*	22,52±10,41¥	29,08±6,6*	23,0±12,55¥	16,44±1,62

**Notes:** statistically significant differences: \* – between groups I and II before treatment and the group of practically healthy; ¥ – between the indicators of groups I and II after treatment and the group of practically healthy; # – between the indicators of group I before and after treatment.

fore the start of therapy: in the group with the erosive form – 2.2 times (3.06±1.03 nmol/min per g protein, p=0.0007), and in the non-erosive form – 1.7 times (2.37±0.99 nmol/min per g protein, p=0.01) compared to the group of practically healthy individuals (1.39±0.1 nmol/min per g protein). This indicator increased in both groups before treatment, probably due to the inducible isoform of NO synthase. One month after therapy, gNOS activity in patients with erosive GERD significantly decreased by 1.6 times (1.86±1.18 versus 3.06±1.03 nmol/min per g protein, p=0.003). In the group with NERD, gNOS activity decreased to 1.3 times (1.85±0.87 versus 2.37±0.99 nmol/min per g protein), but the data were not statistically significant.

Thus, iNOS activity in group I before treatment was 2.7 times higher than in the group of practically healthy individuals (2.47±0.94 versus 0.92±0.09 nmol/min per g protein; p=0.0003) and the non-erosive form of GERD – 2 times higher (1.86±0.87 nmol/min per g protein, p=0.002). These data coincide with the results of [11] and [12], who found a direct relationship between increased iNOS activity in patients with erosive esophagitis and activation of nuclear transcription factor κB (NF-κB), which leads to LES relaxation, systemic inflammatory response, and probable carcinogenesis. After treatment of GERD with pantoprazole and gastrotop, iNOS activity decreased almost 2-fold compared to baseline (1.29±1.07 and 2.47±0.94 nmol/min per g protein; p=0.006, respectively).

We also determined the activity of constitutive forms of NO synthase (cNOS) in both endoscopic variants of GERD. In the study [13] it was found that nitric oxide, which is synthesized by cNOS, contributes to the restoration of the integrity of the mucous membrane, affecting the synthesis of bicarbonates and protective mucus.

eNOS activity before treatment was slightly different in both groups of patients (in group I – 0.27±0.11 nmol/min per g protein, p=0.03; and in group II ((0.23±0.08; p=0.005) compared to the group of practically healthy individuals (0.28±0.02 nmol/min per g protein)). Thirty days after treatment, the indicators in both groups of patients increased by almost 1.4 times, which may indicate the healing processes of mucosal defects due to stimulation of angiogenesis and expression of adhesion molecules since endothelial NOS is a constitutive enzyme that reduces the tone of smooth myocytes, provides vasorelaxation and endothelio-

protective effect. nNOS activity was higher in the group with erosive GERD by 1.7 times compared to practically healthy individuals (0.32±0.13 compared to 0.19±0.01 nmol/min per g protein, p=0.003). After therapy, the neuronal isoform activity index significantly decreased by 1.6 times compared to the initial value (0.2±0.06 versus 0.32±0.13 nmol/min per g protein, p=0.006). At the same time, in patients with non-erosive GERD, the nNOS activity in plasma before treatment was 1.5 times higher, although it did not significantly differ from the normal values (0.28±0.15 versus 0.19±0.01 nmol/min per g protein). After therapy, the

activity index decreased by 1.5 times (0.19±0.06 nmol/min per g protein; p=0.04). Nitric oxide, produced with the participation of nNOS, plays a protective role in the esophageal mucosa by increasing CO blood flow, thus ensuring the healing of erosive-ulcerative defects and tissue protection. In addition, nNOS is important in prolonged LES relaxation (transient LES relaxations, TLESR), which is the main mechanism of acid reflux.

Therefore, increased nNOS activity in GERD is a sign of excessive gastric acid reflux, motility dysfunction, and damage to the esophageal mucosa.

The level of nitrite (NO<sub>2</sub>) in patients with erosive form before treatment was 2.5 times higher (2.8±1.12 nmol/l) compared with a group of practically healthy individuals (1.14±0.31 nmol/l, p<0.0001). In the non-erosive form of GERD, the NO<sub>2</sub> content increased by 2 times ((2.27±0.62) vs. (1.14±0.31 nmol/l, p<0.0001)). Nitrites in the acidic environment of the stomach act as precursors for the formation of NO and L-citrulline from L-arginine and O<sub>2</sub>. The conversion of nitrites to NO in the lumen of the stomach can contribute to such protective mechanisms as increased mucosal blood flow, suppression of inflammation, and regulation of CO tone. However, according to O. Kashyrtseva [12], a positive correlation between total NO and its metabolite nitrogen nitrite in plasma and esophageal mucosa was established against the background of GERD. According to the results of our study, the concentration of nitrites in the group of patients with erosive mucosal lesions significantly exceeded this indicator in the group with non-erosive GERD, probably due to excessive relaxation of the LES and expansion of intercellular spaces, which is one of the factors in the development of reflux esophagitis. A month after treatment, the concentration of nitrites in blood plasma statistically significantly decreased to the level of the control group both in group I ((1.14±0.51) compared to the values before treatment (2.8±1.12 nmol/l, p=0.001)), and in group II of young patients ((1.26±0.43) compared to the previous values (2.27±0.62 nmol/l, p=0.003)).

We also assessed the changes in the connective tissue metabolism system in the blood plasma of young patients with GERD before the start of therapy and after taking pantoprazole and gastrotop for 30 days (table 2).

Important components of the mucosal barrier are sialic acids, alpha-ketoacid carbohydrates located

at the ends of glycoproteins, and glycolipids. These molecules provide viscosity to mucus, moisturize and protect the mucosa from pathogens, and neutralize reactive oxygen species. In the presence of gastroesophageal reflux, degradation of mucins containing sialic acids occurs, which in turn weakens the protective layer of the esophageal mucosa. Studies indicate changes in the content of sialic acids in the esophageal mucosa in conditions such as erosive esophagitis and Barrett's esophagus. The study [14] revealed that MUC5B is a mucin present in the human esophageal mucosal barrier, which contains keratan sulfate chains – glycosaminoglycans that may play a scaffolding role in protecting the esophageal mucosa and immune regulation processes. The level of sialic acids in both groups of patients increased by 2.6 times ( $5.16 \pm 1.13$  mmol/l) in group I compared to practically healthy subjects – ( $2.01 \pm 0.21$ , mmol/l,  $p < 0.0001$ ) and by 2.3 times ( $4.66 \pm 1.32$  mmol/l,  $p < 0.0001$ ) in the second group, respectively. As a result of the treatment, the concentration of sialic acids in the blood of patients in both groups decreased by almost 1.7 times ( $p < 0.0001$ ). Since sialic acids contribute to mucin stability and esophageal protection, increased levels of total sialic acid and sialyzed mucins may reflect chronic injury and remodeling of mucosal tissues.

Glycosaminoglycans (GAGs), including heparan sulfate, chondroitin sulfate, and hyaluronic acid, are components of the extracellular matrix and mucosal barrier [15]. They play an important role in moisturizing, lubricating, and protecting tissues from enzymatic degradation, and together with collagen and elastin fibers, they form a matrix that promotes the ability of wound edges to unite and promote healing. In the esophageal mucosa, GAGs contribute to the maintenance of epithelial barrier integrity by inhibiting pepsin-mediated degradation and reducing acid permeability.

The concentration of GAGs before the start of the therapy increased by 1.7 times both in the group with erosive GERD ( $52.71 \pm 6.03$ ) compared to the group of practically healthy individuals ( $31.43 \pm 1.42$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $p < 0.0001$ ), and in the group with a non-erosive form, respectively ( $50.98 \pm 10.1$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $p < 0.0001$ ).

The increase in the concentration of sialic acids and GAGs is likely a compensatory mechanism, indicating long-term damage to the mucous membrane. Recent studies [8] have shown that GAG-based drugs (hyaluronic acid and chondroitin sulfate) alleviate the symptoms of GERD, promote healing of the mucous membrane, and strengthen the integrity of intercellular contacts, providing a promising additional therapy. After a month of treatment, the concentration of glycosaminoglycans in groups I and II approached the level of this indicator in the group of practically healthy people. The value of the indicator statistically significantly decreased both in patients with erosive GERD ( $36.12 \pm 8.75$   $\mu\text{g/ml}$ ) compared to the values before treatment ( $52.71 \pm 6.03$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $p = 0.0001$ ) and with the non-erosive form ( $35.02 \pm 8.33$   $\mu\text{g/ml}$ ) compared to the values before the start of therapy ( $50.98 \pm 10.1$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $p = 0.001$ ).

L-oxypoline is a derivative of the amino acid proline and is involved in the metabolism of collagen, a component of the extracellular matrix. Accordingly,

a deficiency or impairment of collagen synthesis may contribute to a weakening of the protective CO barrier of the esophagus, making it more susceptible to reflux. The role of oxypoline in the context of maintaining the structural integrity of the gastrointestinal tract is related to scarring processes: prolonged exposure to acid can lead to fibrosis of the esophageal mucosa in response to repeated injury. Elevated levels of oxypoline may indicate collagen degradation [16] due to fibrosis, which contributes to structural changes in the mucosa such as strictures or Barrett's esophagus, as collagen production increases in an attempt to repair damaged tissue.

The concentration of oxypoline before the start of the therapy increased by 1.7 times both in the group with erosive GERD ( $28.47 \pm 4.95$  mmol/l) compared to the group of practically healthy individuals ( $16.44 \pm 1.62$  mmol/l,  $p < 0.0001$ ), and in the group with a non-erosive form ( $29.08 \pm 6.6$  mmol/l). After the treatment, the concentration of oxypoline decreased by 1.3 times and approached the value of the indicator in the blood of practically healthy individuals ( $22.52 \pm 10.41$  mmol/l,  $p = 0.04$  in group I) and ( $23.0 \pm 12.55$  mmol/l,  $p = 0.03$  in group II, respectively), which may indicate the processes of healing and scarring of mucosal defects.

#### Conclusions.

1. Elevated levels of iNOS activity were observed in both erosive ( $p = 0.003$ ) and non-erosive forms of GERD ( $p = 0.002$ ) with a significant decrease in iNOS activity after treatment in patients with esophagitis ( $p = 0.006$ ), which indicates the effective effect of pantoprazole therapy and the use of the dietary supplement "Gastrotop".

2. At the same time, in patients with erosive GERD, nNOS activity was 1.7 times higher ( $p = 0.003$ ), and with non-erosive form – 1.5 times and significantly decreased after treatment ( $p = 0.04$ ) compared to a group of practically healthy individuals.

3. An increase in the concentration of GAGs by 1.7 times ( $p < 0.0001$ ), sialic acids by almost 2.5 times ( $p < 0.0001$ ) and L-oxypoline by 1.7 times ( $p < 0.0001$ ) in both groups of patients with GERD before treatment indicates a compensatory mechanism of long-term damage to the esophageal mucosa. A significant decrease in GAG levels after treatment was observed in both erosive and non-erosive forms of GERD ( $p = 0.0001$  and  $p = 0.001$ , respectively), indicating mucosal healing. These results confirm the potential role of GAG-based therapy in the treatment of GERD and in promoting the restoration of mucosal integrity. The concentration of sialic acids after the therapy decreased by 1.7 times in both groups of patients ( $p < 0.0001$ ); the content of oxypoline decreased by 1.3 times in the group with erosive ( $p = 0.04$ ) and non-erosive GERD ( $p = 0.03$ ).

#### Prospects for further research.

Given the established effects of the dietary supplement "Gastrotop" on the nitric oxide system and connective tissue metabolism, it is advisable to conduct further studies to assess morphological changes in the esophageal mucosa.

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

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

gorodnytska.inesa@gmail.com

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

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

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

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

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.**

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

**Вступ.**

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – поширене захворювання, що характеризується рефлюксом шлункового вмісту до стравоходу, який спричиняє пряме пошкодження слизової оболонки стравоходу та пов'язані з ним симптоми, такі як печія та рефлюкс. Традиційне лікування зосереджене на пригніченні впливу хлористоводневої кислоти на слизову оболонку (СО) стравоходу за допомогою інгібіторів протонної помпи (ІПП) та антагоністів H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів. Однак у 30-40% пацієнтів виникають симптоми кислотного / епізодичного «прориву», що підвищує інтерес дослідників до альтернативних стратегій лікування. Патофізіологія ГЕРХ включає сповільнення евакуації шлункового вмісту та фактори ушкодження стравоходу, не пов'язані з рефлюксом (пепсин, жовчні кислоти, оксидативний стрес), які сприяють підвищенню проникності СО стравоходу та призводять до дисфункції захисного бар'єру і хронізації симптомів [1].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Olea eugoraea* має антиоксидантну, протизапальну, імунomodуючу, безпечну та гастропротекторну дію, а також продемонструвала ранозагоєвальну дію [7]. Крім того, олеуропеїн має ноцицептивний ефект через блокування L-типу Ca<sup>2+</sup>-каналів (LTCC) і має добре відомі протизапальні властивості [8].

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

#### Мета дослідження.

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

#### Об'єкт і методи дослідження.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Результати дослідження та їх обговорення.**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Висновки.

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

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

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

### Перспективи подальших досліджень.

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

## References / Література

- Tajibaeva F. Optimization of therapeutic management for heartburn. *Gaceta Médica de Caracas*. 2024;132:910-924. DOI: [10.47307/GMC.2024.132.4.5](https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.4.5).
- Ben Saad A, Dalel B, Rjeibi I, Smida A, Ncib S, Zouari N, et al. Phytochemical, antioxidant and protective effect of cactus cladodes extract against lithium-induced liver injury in rats. *Pharmaceutical biology*. 2016;55(1):516-525. DOI: <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1255976>.
- Silva M, Albuquerque T, Pereira P, Ramalho R, Vicente F, Oliveira M, et al. *Opuntia ficus-indica* (L.) mill.: a multi-benefit potential to be exploited. *Molecules*. 2021;26(4):951. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26040951>.
- Madrigal-Santillán E, Portillo-Reyes J, Madrigal-Bujaidar E, Sánchez-Gutiérrez M, Izquierdo-Vega J, Izquierdo-Vega J, et al. *Opuntia* spp. in human health: a comprehensive summary on its pharmacological, therapeutic and preventive properties. Part 2. *Plants*. 2022;11:2333. DOI: <https://doi.org/10.3390/plants11182333>.
- Khémiri I, Bitri L. Effectiveness of *Opuntia ficus indica* L. Inermis seed oil in the protection and the healing of experimentally induced gastric mucosa ulcer. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019;2019:1568720. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/1568720>.
- Mousavi S, Hashemi S, Behbudi G, Mazraedoost S, Omidifar N, Gholami A, et al. A Review on health benefits of *Malva sylvestris* L. Nutritional compounds for metabolites, antioxidants, and anti-inflammatory, anticancer, and antimicrobial applications. *Evid based complement alternat med*. 2021;2021:5548404. DOI: [10.1155/2021/5548404](https://doi.org/10.1155/2021/5548404).
- Spigarelli R, Calabrese C, Spisni E, Vinciguerra S, Saracino I, Dussias N, et al. Palmitoylethanolamide (PEA) for Prevention of Gastroesophageal Inflammation: Insights from In Vitro Models. *Life*. 2024;14(10):1221. DOI: <https://doi.org/10.3390/life14101221>.
- Xu F, Li Y, Zheng M, Xi X, Zhang X, Han C. Structure Properties, Acquisition Protocols, and Biological Activities of Oleuropein Aglycone. *Front Chem*. 2018;6:239. DOI: [10.3389/fchem.2018.00239](https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00239).
- Akimov OY, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J*. 2016;88(6):70-5. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj88.06.070>.
- Kaidashev IP, redaktor. *Metody klinichnykh ta eksperymentalnykh doslidzhen v medytsyni*. Poltava; 2003. 320 s. [in Ukrainian].
- Nejat Pish Kenari F, Quijeq D, Mohammady Bonahi S, Kashifard M, Hajian-Tilaki K. Nitric oxide and inducible nitric oxide synthase levels in EE and NERD patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2022;15(1):79-86.
- Kashyrtseva O, Novokhatnia A, Khomenko L, Oparin O, Oparina T. Endotelialna dysfunktsiia ta hastroesofahealna refluksna khvoroba: doslidzhennia spilnykh patohenetychnykh mekhanizmv ta shliakhiv korektsii. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*. 2024;2(32):75-82. DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2024.10>. [in Ukrainian].
- Liang TY, Deng RM, Li X, Xu X, Chen G. The role of nitric oxide in peptic ulcer: a narrative review. *Med Gas Res*. 2021;11(1):42-45. DOI: [10.4103/2045-9912.310059](https://doi.org/10.4103/2045-9912.310059).
- Li T, Gonzalez-Gil A, Awol A, Ackerman S, Orsburn B, Schnaar R. Sialylated keratan sulfates on MUC5B are Siglec-8 ligands in the human esophagus. *Glycobiology*. 2024;34(10):cwaee065. DOI: [10.1093/glycob/cwae065](https://doi.org/10.1093/glycob/cwae065).
- Skrypnik I, Maslova G, Horodnytska I, Savchenko L. Cytoprotection in gastroesophageal reflux disease and prospects for the use of cytoprotective agents. *Modern Gastroenterology*. 2023;4:52-59. DOI: [http://doi.org/10.30978/MG-2023-4-52](https://doi.org/10.30978/MG-2023-4-52).

**ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЦИТОПРОТЕКТОРА РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ОБМІНУ СПЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ МОЛОДОГО ВІКУ З НЕЛІСОВАКТЕР PYLORI-НЕАСОЦІЙОВАНИМ СТАТУСОМ****Городницька І. М., Скрипник І. М., Маслова Г. С.**

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

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

**THE EFFECT OF COMPLEX TREATMENT WITH THE USE OF A CYTOPROTECTOR OF PLANT ORIGIN ON THE INDICATORS OF THE NITRIC OXIDE SYSTEM AND CONNECTIVE TISSUE METABOLISM IN YOUNG PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WITH HELICOBACTER PYLORI-UNASSOCIATED STATUS****Gorodnytska I. M., Skrypnyk I. M., Maslova G. S.**

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

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

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

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

## Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

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

## Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Gorodnytska Inesa Mykhaylivna / Городницька Інеса Михайлівна

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

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

Tel.: 0505359845 / Тел.: 0505359845

E-mail: [gorodnytska.inesa@gmail.com](mailto:gorodnytska.inesa@gmail.com)

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

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

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

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

Dovbysh I. M., Bachurin G. V.

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

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Zaporizhzhia, Ukraine)

[svpavlov1980@gmail.com](mailto:svpavlov1980@gmail.com)

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

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

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

**Connection of the publication with planned research works.**

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

**Introduction.**

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

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

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