

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЕУПАТІЛІНУ У ХВОРИХ  
НА ХРОНІЧНИЙ HELICOBACTER PYLORI-АСОЦІЙОВАНИЙ ГАСТРИТ  
ТА СУПУТНІЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ**

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

tetiana.radionova.1991@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота виконана в рамках наукової роботи Української медичної стоматологічної академії «Удосконалення діагностичних підходів та оптимізація лікування захворювань органів травлення у поєднанні з іншими хворобами систем організму», державний реєстраційний номер 0117 У 000300.

**Вступ.** Цукровий діабет (ЦД) є довготривалим захворюванням, що часто супроводжується розвитком низької ускладненості та може впливати на роботу будь-якої системи організму. Показники захворюваності на ЦД прогресивно зростають і на сьогодні ЦД вважається пандемією, яка заслуговує значної уваги. Очікується, що у 2045 році на ЦД, переважно 2 типу, буде страждати 700 млн. дорослих осіб, що на 51% більше у порівнянні з 2019 роком [1]. Актуальним залишається питання щодо шляхів розвитку коморбідної патології у хворих на ЦД, оскільки метаболічні зміни на фоні гіперглікемії можуть призводити до включення певних специфічних патогенетичних механізмів ураження органів та систем. Вивчення цих особливостей та розробка диференційованих підходів до лікування коморбідних станів у хворих на ЦД є важливим напрямком сучасної клініки внутрішньої медицини.

Відомо, що хворі на ЦД частіше, ніж пацієнти без ЦД, виказують гастроінтестинальні (ГІ) скарги. Так, за результатами дослідження [2], у хворих без ЦД клінічні ознаки патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) спостерігались у 42,1% випадків, тоді як у пацієнтів з супутнім ЦД – 91,4%, тобто в 2,2 рази частіше. Як правило, більш висока частота ураження органів ШКТ на фоні ЦД пов'язана з недостатнім контролем глікемії, розвитком ангіопатій та автономної нервової дисфункції, що в свою чергу, призводять до порушень моторики ШКТ, змін трофіки тканин та дисрегуляції секреції ГІ гормонів [3–5]. У цьому каскаді патологічних процесів вагома роль належить оксидативному стресу, який у хворих на ЦД через активацію поліолового шляху обміну глюкози, неферментного глікозування та зниження активності оксигеназ потенціює розвиток вищезазначених ускладнень [5,6].

На сьогодні одним з найбільш вивчених патологічних станів ШКТ на фоні ЦД є діабетичний гастропарез, розвиток якого пов'язують з мікроциркуляторними порушеннями у шлунку та втратою нейронів, у тому числі тих, які функціонують за участі синтази оксиду азоту [6]. Важливе значення у патогенезі дисмоторних змін ШКТ на фоні ЦД відводиться ушкодженню інтерстиціальних клітин Кахала, які координують скорочення гладком'язової тканини шлунку [6,7]. Окрім діабетичного гастропарезу у хворих на ЦД виникає діабетична гастропатія. Проте її часто ототожнюють з поняттям діабетичного гастропарезу як прояву діабетичної автономної нейропатії [8].

Діабетична автономна нейропатія є діагнозом виключення, проте й на фоні, наприклад, кислотозалежних захворювань шлунку у хворих на ЦД не можливо виключити роль вищезазначених механізмів. Вони можуть змінювати типовий перебіг хронічного гастриту (ХГ), виразкової хвороби та ін., що відповідно потребує особливих підходів до лікування. Huang et al. [9] встановили, що пацієнти, у яких в анамнезі був безсимптомний ХГ, ставали більш схильними до розвитку таких побічних ефектів метформіну, як абдомінальний біль, нудота, блювання та здуття живота, що підкреслює необхідність своєчасної діагностики та лікування ХГ у хворих на ЦД. З іншого боку, наявність хронічного запалення та порушень моторики шлунку можуть погіршувати контроль глікемії, впливаючи як на час всмоктування та надходження до загального кровотоку вуглеводів, так і на фармакодинаміку та фармакокінетику пероральних гіпоглікемічних препаратів.

Хворі на ЦД більш схильні й до виникнення інфекції *Helicobacter pylori* (НР) [10,11]. Декілька мета-аналізів встановили переважну асоціацію НР з ЦД 2 типу [12,13]. Така коморбідність, як інфекція НР та ЦД 2 типу викликає більш важкі форми запалення тіла шлунку у порівнянні з хворими, що мають НР-асоційовані стани та не страждають на ЦД. При цьому невикористання інсулінотерапії та чоловіча стать є додатковими факторами ризику виникнення гастриту [14]. Слід зазначити, що ерадикація НР у хворих на ЦД поліпшує показники глікемії [15], тобто своєчасна діагностика та ерадикації НР у хворих на ЦД важливі не лише для нормалізації стану ШКТ, але й задля досягнення та підтримки нормоглікемії.

Згідно положень Маастрихт-V, перша лінія антигелікобактерної терапії (АГБТ) передбачає призначення амоксициліну, кларитроміцину або метронідазолу та інгібітору протонної помпи [16]. Проте така схема є недостатньо ефективною у хворих на ЦД 2 типу [17], що призводить до необхідності пошуку шляхів оптимізації та підвищення ефективності АГТ у цих хворих. У зв'язку із зростанням антибіотикорезистентності бактерій спроби з інтенсифікації АГБТ у світі вже були зроблені. Певну ефективність продемонструвало додаткове призначення пробіотиків, статинів, H2-блокаторів гістаміну, ацетилсаліцилової кислоти, вітамінів С та Е, ферментів-проназ, а також фітопрепаратів, серед яких антигелікобактерну та протизапальну активність в умовах *in vivo* продемонстрував флавоноїд еупатилін [18], що міститься в наземній частині різних видів полину.

Еупатилін добре зарекомендував себе як цитопротектор, зокрема гастропротектор, та протизапальний засіб, що здатний пригнічувати експресію інтерлейкіну-8, а також впливати на сигнальні шляхи, які іні-

ціюються всередині епітеліальних клітин на фоні інфекції НР та індукують запалення [19,20]. За даними рандомізованого, подвійного сліпого дослідження [21], доведена ефективність еупатіліну у лікуванні ерозивного гастриту. Подальші експериментальні дослідження продемонстрували подібні захисні механізми еупатіліну в попередженні індометацин-індукованих ушкоджень стравоходу [22]. Зважаючи на наявність антиоксидантних властивостей [23], здатність впливати на моторику ШКТ [24], виступати у ролі нейропротектора [25,26], а також експериментально доведену гіпоглікемічну активність [27], еупатілін може бути перспективним препаратом для лікування кислотозалежних захворювань у поєднанні з ЦД.

**Метою дослідження** було оцінити стан прооксидантно-антиоксидантної системи організму, резистентності слизового бар'єра шлунку, вираженість ендогенної інтоксикації у хворих на ХГ та супутній ЦД 2 типу в залежності від наявності інфекції НР у порівнянні з хворими на ХГ без супутнього ЦД, а також обґрунтувати використання еупатіліну у хворих на хронічний НР-асоційований гастрит та супутній ЦД 2 типу.

**Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 172 хворих на хронічний антральний гастрит, яким діагноз було встановлено на підставі ендоскопічного та гістологічного методів дослідження. Хворі перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні у поліклініці, ендокринологічному відділенні, гастроентерологічному центрі та відділенні судинної хірургії КЗ «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», терапевтичному відділенні КП «Обласна клінічна лікарня відновного лікування та діагностики з обласними центрами планування сім'ї та репродукції людини, медичної генетики Полтавської обласної ради» та санаторії «Березовий гай» ПрАТ СКК «Миргородкурорт».

92 хворих на ХГ мали супутній ЦД 2 типу в стадії компенсації та субкомпенсації вуглеводного обміну, 80 хворих на ХГ не мали ознак порушення вуглеводного обміну. Попередньо з дослідження було виключено хворих, які мали онкологічну патологію, захворювання щитоподібної та прищитоподібних залоз, гіпоталамо-гіпофізарної системи та аутоімунні захворювання. Перед проведенням дослідження хворі надали письмову добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Усім хворим було проведено визначення антигену НР у калі, відповідно до результатів якого пацієнтів розподілено на 4 групи:

- I (n=71) – хворі на НР-позитивний ХГ та супутній ЦД 2 типу;
- II (n=21) – хворі на НР-негативний ХГ та супутній ЦД 2 типу;
- III (n=48) – хворі на НР-позитивний ХГ без супутнього ЦД 2 типу;
- IV (n=32) – хворі на НР-негативний ХГ без супутнього ЦД 2 типу.

У залежності від призначених лікувальних комплексів пацієнти з НР-асоційованим ХГ I та III груп були розподілені на підгрупи.

- I-A (n=35) та III-A (n=24) підгрупи отримували стандартну потрійну АГБТ (пантопразол 40 мг, амок-

сцилін 1000 мг та кларитроміцин 500 мг 2 рази в день) протягом 10 днів та пробіотик, що містить *Saccharomyces boulardii* («Ентерол» 250 мг 2 рази в день) протягом 24 днів для попередження розвитку дисбіозу та підвищення ефективності ерадикаційної терапії [16];

- пацієнти підгруп I-B (n=36) та III-B (n=24) приймали стандартну АГБТ протягом 10 днів, *Saccharomyces boulardii* (Ентерол) протягом 24 днів та еупатілін (препарат «Стилен») 60 мг 3 рази в день протягом 28 днів.

Пацієнтам II групи з НР-негативним ХГ та супутнім ЦД 2 типу, враховуючи клінічні ознаки дисмоторних порушень призначали прокінетик домперидон 10 мг 3 рази в день короткими курсами з 1<sup>го</sup> по 7<sup>мі</sup> та з 15<sup>го</sup> по 21<sup>мі</sup> дні та пантопразол 40 мг 2 рази в день протягом 21 дня.

Хворі IV групи з НР-негативним ХГ без супутнього ЦД отримували монотерапію інгібітором протонної помпи пантопразолом у стандартній дозі 2 рази в день 10 днів, потім 1 раз вранці тривалістю 18 днів.

До лікування та на 28<sup>мі</sup> день після лікування у хворих було проведено забір крові. У сироватці крові з метою оцінки процесів переокисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту визначали вміст окисномодифікованих білків (ОМБ) (Дубініна Є.Є., 1995) та активність каталази (Корольок М.А., 1988) відповідно. Вираженість ендогенної інтоксикації оцінювали за рівнем молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові (Габріелян Н.І., 1983). Стан резистентності слизової бар'єра шлунку визначали за вмістом фукози, незв'язаної з білками (Шараєв П.Н., 1997, Dische, 1948) та N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA) (Hess, 1957). Порушення вуглеводного обміну оцінювали за концентрацією глюкози та рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Контрольну групу склали 22 практично здорові (ПЗ) особи.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводився з використанням програми статистичної обробки «GraphPad Prism for Windows» версії 5.04. Обчислювали середні величини та показник стандартного відхилення. З метою оцінки достовірності різниці двох виборок використовували критерій Вілкоксона. Статистично достовірною вважалась різниця при  $p < 0,05$ . Кореляцію визначали за допомогою коефіцієнта Пірсона.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Середній вік хворих у I, II, III та IV групах становив  $62,41 \pm 8,95$  років,  $58,71 \pm 8,42$ ;  $55,88 \pm 12,96$  та  $51,16 \pm 13,62$  років відповідно. Співвідношення чоловіки/жінки у I групі складало 48/23, у II – 15/6, у III – 23/25, та у IV – 23/9. Таким чином, у досліджуваних групах загалом переважали особи чоловічої статі, що може бути пов'язано з особливостями стилю життя та потребує додаткового вивчення факторів ризику. Асоціація ХГ з чоловічою статтю корелює з результатами дослідження Yang et al. [14], у якому саме у чоловіків спостерігалась масивна інфільтрація слизової оболонки шлунку нейтрофілами та лімфоцитами. Вірогідно, більш виражене запалення призводить до розвитку клінічної симптоматики, яка змушує хворих частіше звертатись за медичною допомогою до лікувальних закладів, що може пояснювати високу частоту діагностики ХГ у пацієнтів чоловічої статі.

На момент обстеження середній рівень глюкози натще у хворих I групи становив  $7,12 \pm 2,12$  ммоль/л, а HbA1c –  $6,37 \pm 0,92\%$ , II групи –  $7,39 \pm 2,65$  ммоль/л та  $6,53 \pm 0,97\%$  відповідно. Корекція глікемії у хворих I групи проводилася за допомогою дієтотерапії у 15 (21,1%) хворих, пероральних гіпоглікемічних препаратів (метформін, глібенкламід, гліклазид, глімепірид) у 47 (66,2%) пацієнтів, інсуліну – у 9 (12,7%) хворих. У II групі дієту з метою нормалізації рівня глюкози застосовували 5 (23,8%) хворих, пероральні гіпоглікемічні засоби (метформін) – 8 (38,1%) хворих, інсулін – 8 (38,1%) хворих.

Після оцінки біохімічних показників у хворих на ХГ до лікування, було встановлено достовірне підвищення МСМ, фукози, NANA та ОМБ порівняно з ПЗ у всіх досліджуваних групах, що вказує на роль ендogenous інтоксикації, прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу та змін резистентності слизового бар'єра у патогенезі ХГ (табл. 1). При цьому, на фоні супутнього ЦД 2 типу у хворих I та II груп зростання активності каталази, як показника антиоксидантного захисту, супроводжувалось достовірним збільшенням вмісту ОМБ, що свідчить про переважання процесів вільнорадикального окислення на фоні неспроможності антиоксидантної системи усунути цей дисбаланс.

Наявність ЦД 2 типу та інфекції НР у хворих на ХГ I групи значно погіршує усі показники у порівнянні з хворими IV групи, що вказує на необхідність інтенсифікації терапії за умови такої коморбідності. Так, у хворих I групи спостерігалось зростання вмісту МСМ в 1,1 рази, фукози, незв'язаної з білком – у 1,6 рази, NANA – в 3,6 рази та ОМБ – в 1,3 рази за одночасного підвищення активності каталази в 1,3 рази порівняно з хворими IV групи ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Подібний характер змін рівня фукози та NANA у крові хворих на хронічні лейкемії на фоні ерозивно-виразкових уражень шлунку було встановлено в дослідженні [28], що свідчить про посилення катаболічних процесів, зменшення резистентності слизового бар'єру шлунку та підвищення ризику формування виразкових дефектів.

Інфекція НР у хворих на ХГ та супутній ЦД 2 типу I групи достовірно не впливає на вміст МСМ, каталази та ОМБ у порівнянні з хворими II групи. Натомість спостерігається достовірна різниця між вмістом ОМБ та каталази у пацієнтів II та IV груп. Таким чином, на формування прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу у хворих на ХГ значною мірою впливає наявність супутнього ЦД 2 типу, що супроводжується активацією процесів вільнорадикального окислення [5,6].

У хворих на ХГ, асоційований з НР, із супутнім ЦД 2 типу I групи достовірно підвищується вміст NANA та фукози в 1,1 рази відносно II групи, що свідчить про вагомий вплив НР у порушенні резистентності слизового бар'єра шлунку. Отримані дані співпадають з результатами [29] та доводять важливу роль інфекції НР у зниженні резистентності гастродуоденальної зони у хворих при кислотозалежних захворюваннях.

У хворих на ХГ із супутнім ЦД 2 типу I та II груп встановлено прямий кореляційний зв'язок між

**Таблиця 1 – Вміст молекул середньої маси, окисно модифікованих білків, фукози, N-ацетилнейрамінової кислоти та активність каталази у хворих на ХГ із супутнім ЦД 2 типу, (M±m)**

Група/ Показник	МСМ (УО)	ОМБ (УО/мг)	Каталаза (УО/л)	NANA (ммоль/л)	Фукоза (ммоль/л)
<b>ПЗ (n=22)</b>	0,56±0,03	0,58±0,05	2,37±0,37	1,66±0,37	0,85±0,09
<b>I (n=71)</b>	0,72±0,05 <sup>1,3</sup>	0,85±0,10 <sup>1,3</sup>	3,04±0,60 <sup>1</sup>	7,70±0,80 <sup>1,2,3</sup>	2,45±0,27 <sup>1,2,3</sup>
<b>II (n=21)</b>	0,67±0,07	0,81±0,09	2,92±0,46	7,04±0,32	2,16±0,20
<b>III (n=48)</b>	0,67±0,05	0,81±0,07	3,19±0,50	4,08±0,33	1,78±0,33
<b>IV (n=32)</b>	0,64±0,07	0,65±0,11	2,39±0,46	2,16±0,39	1,51±0,22

Примітка: <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  у порівнянні з хворими IV групи (на НР-негативний ХГ без ЦД 2 типу); <sup>2</sup> –  $p < 0,05$  у порівнянні з хворими II групи (на НР-негативний ХГ з ЦД 2 типу); <sup>3</sup> –  $p < 0,05$  у порівнянні з хворими III групи (на НР-негативний ХГ з ЦД 2 типу); ПЗ – практично здорові.

вмістом у крові фукози та NANA ( $r = +0,305$ ,  $p = 0,01$  та  $r = +0,784$ ,  $p = 0,00003$  відповідно). У пацієнтів I групи на розвиток запального процесу у слизовій оболонці шлунку вагомий вплив відіграє інфекція НР, а у II групі виявлено додатковий механізм, що вірогідно відіграє роль у патогенезі НР-негативного ХГ на фоні ЦД 2 типу. Він полягає у взаємозв'язку між розвитком ендogenous інтоксикації, яка оцінювалась за вмістом у крові МСМ, та процесами вільнорадикального окислення, що супроводжуються зростанням ОМБ ( $r = 0,438$ ,  $p = 0,047$ ).

На фоні проведеного лікування у хворих усіх досліджуваних груп спостерігалось достовірне зниження вмісту ОМБ, МСМ, фукози, NANA та зростання активності каталази порівняно з показниками до лікування. Проте, лише у хворих I-B групи, які додатково приймали еупатілін, та IV групи, які не мали додаткових обтяжуючих факторів, вдалось досягти рівня показників фукози та NANA, які статистично не відрізнялись від ПЗ. У хворих IV групи також досягли нормальних значень показники ОМБ та МСМ у крові. Отримані результати у хворих на НР-негативний ХГ без супутнього ЦД IV групи вказують на можливість нормалізації стану слизового бар'єра шлунку, усунення прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу та ендogenous інтоксикації за допомогою традиційних методів лікування.

Призначення еупатіліну на фоні АГБТ хворим I-B групи дозволило покращити результати лікування за рахунок підвищення активності каталази у 1,2 рази, зниження вмісту ОМБ у 1,2 рази, NANA – у 3,2 рази та фукози, незв'язаної з білком, у 1,8 разів у порівнянні з хворими I-A групи, які приймали АГБТ ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

**Таблиця 2 – Вміст молекул середньої маси, окисно модифікованих білків, фукози, NANA та активність каталази у хворих на ХГ із супутнім ЦД 2 типу на фоні лікування, (M±m)**

Група/ Показник	МСМ (УО)	ОМБ (УО/мг)	Каталаза (УО/л)	NANA (ммоль/л)	Фукоза (ммоль/л)
<b>I-A (n=35)</b>	0,67±0,05	0,75±0,08	3,85±0,56	6,90±0,57	2,00±0,36
<b>I-B (n=36)</b>	0,67±0,06	0,62±0,04 <sup>1</sup>	4,54±0,43 <sup>1</sup>	2,13±0,85 <sup>1</sup>	1,13±0,49 <sup>1</sup>
<b>II (n=21)</b>	0,63±0,04	0,70±0,07	3,79±0,49	5,65±0,66	1,65±0,17
<b>III-A</b>	0,64±0,05	0,66±0,05	4,16±0,64	3,40±0,65	1,48±0,23
<b>III-B (n=24)</b>	0,60±0,04	0,61±0,06 <sup>1</sup>	5,60±0,60 <sup>1</sup>	2,13±0,31 <sup>1</sup>	1,14±0,13 <sup>1</sup>
<b>IV (n=32)</b>	0,55±0,04	0,60±0,08	2,91±0,51	1,90±0,35	1,03±0,29

Примітка: <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  у порівнянні з показниками відповідної групи, що приймали АГБТ без еупатіліну.



У хворих II-B групи без супутнього ЦД 2 типу, що додатково приймали еупатілін, через 4 тижні також було виявлено зменшення вмісту NANA і фукози порівняно з хворими II-A групи. Проте різниця показників NANA та фукози між групами II-A та II-B була значно меншою, ніж між групами I-A та I-B. Так, у хворих II-B групи вміст NANA знизився у 1,6 разів (проти 3,2 рази на фоні ЦД 2 типу у хворих I-B групи), фукози – у 1,3 рази (проти 1,8 рази на фоні ЦД 2 типу у хворих I-B групи) порівняно з пацієнтами, які приймали АГБТ. Отримані результати свідчать про переваги застосування еупатіліну у хворих на ХГ та супутній ЦД 2 типу (табл. 2).

Ерадикація НР у I-A групі досягнута у 27 (77,1%), III-A – у 20 (83,3%) хворих, що корелює з результатами дослідження Yao et al. [17], у якому недостатня ефективність АГБТ у хворих на ЦД 2 типу пояснювалась високим рівнем резистентності бактерії НР до амоксициліну та кларитроміцину. Додаткове призначення еупатіліну дозволило підвищити ефективність ерадикації до 83,3% у 30 хворих I-B групи та до 87,5% у 21 хворого III-B групи. Антигелікобактерна активність еупатіліну вірогідно реалізується за рахунок модуляції механізмів запалення всередині епітеліальних клітин шлунку шляхом супресії фосфорильовання протеїну IκB та активації ядерного фактору каппа-В, що приводять до зниження експресії інтерлейкіну-8 та моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 [19]. Вивчення ефективності еупатіліну щодо ерадикації НР потребує проведення подальших досліджень із включенням більшої кількості хворих.

Таким чином, зважаючи на недостатній вплив АГБТ на усунення прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу, значного порушення резистентності слизового бар'єру шлунку у хворих на НР-асоційований ХГ на фоні ЦД 2 типу, додаткове включення еупатіліну, який відтворює антиоксидантну та гастропротекторну дію, є патогенетично обґрунтованим, що дозволяє підвищити ефективність традиційних методів лікування.

**Висновки.** Наявність ЦД 2 типу обтяжує перебіг ХГ за рахунок підвищення у крові рівнів фукози, незв'язаної з білком, та NANA у 1,4 та 3,3 раз відповідно у порівнянні з хворими на ХГ без супутнього ЦД 2 типу, що свідчить про значне порушення ре-

зистентності слизового бар'єра на фоні ЦД 2 типу. Супутній ЦД 2 типу у хворих на ХГ також викликає прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс та супроводжується збільшенням у крові рівня ОМБ у 1,3 рази, незважаючи на одночасне зростання активності каталази у 1,2 рази порівняно з хворими на ХГ без ЦД 2 типу.

Інфікування НР у хворих на ХГ та супутній ЦД 2 типу призводить до додатково зниження резистентності слизового бар'єра шлунку, що виявляється у вигляді достовірного підвищення у крові рівня фукози, незв'язаної з білком, та NANA у 1,1 рази у порівнянні з хворими на НР-негативний ХГ та супутній ЦД 2 типу.

Лікування еупатіліном у поєднанні з АГБТ у хворих на НР-асоційований ХГ та супутній ЦД 2 типу покращує стан антиоксидантного захисту за рахунок підвищення активності каталази у 1,2 рази та зниження вмісту ОМБ у 1,2 рази у порівнянні з хворими, що приймали АГБТ. Призначення еупатіліну на фоні АГБТ дозволяє підвищити резистентність слизового бар'єра шлунку, що свідчить про зниження показників фукози, незв'язаної з білком, та NANA у крові у 1,8 та 3,2 рази відповідно у порівнянні з пацієнтами, які приймали лише АГБТ, та досягти значень, що статистично не відрізнялись від норми. Серед хворих, які приймали АГБТ у комбінації з еупатіліном була вищою й ефективність ерадикації НР, яка становила 83,3% проти 77,1% у пацієнтів, які приймали лише АГБТ.

Гастропротекторні, антиоксидантні та антигелікобактерні властивості еупатіліну дозволяють ефективно оптимізувати лікування хворих із ХГ у поєднанні з ЦД 2 типу.

**Перспективи подальших досліджень.** Застосування еупатіліну може бути ефективним у лікуванні хворих на НР-позитивний і НР-негативний ХГ та супутній ЦД 2 типу, що потребує подальших досліджень. Враховуючи відому за даними літератури дозозалежну ефективність еупатіліну, вивчення потребує використання різних доз препарату у хворих на ЦД та супутню патологію шлунку. Перспективним напрямком також є вивчення змін біохімічних показників у слизовій оболонці шлунку на фоні терапії еупатіліном.

### Література

- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2019;157:107843. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- Asgharimezhad M, Joukar F, Fathalipour M, Khosousi M, Hassanipour S, Pourshams A, et al. Gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus and non-diabetic: A cross-sectional study in north of Iran. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2019;13(3):2236–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.05.028>
- Maisey A. A Practical Approach to Gastrointestinal Complications of Diabetes. *Diabetes Ther*. 2016;7(3):379–86.
- Chedid V, Brandler J, Vijayvargiya P, Park SY, Szarka LA, Camilleri M. Characterization of Upper Gastrointestinal Symptoms, Gastric Motor Functions, and Associations in Patients with Diabetes at a Referral Center. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2019;114(1):143–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41395-018-0234-1>
- Ghadiri-Anari A, Gholami S, Sheyda E, Kharazmi S, Namiranian N. Does diabetic microvascular complications affect gastrointestinal symptoms? *Acta Med Iran*. 2019;57(3):156–9.
- Avalos DJ, Sarosiek I, Loganathan P, McCallum RW. Diabetic gastroparesis: Current challenges and future prospects. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:347–63.
- Ward SM. Hyperplasia of Interstitial Cells of Cajal Leads to Rapid Gastric Emptying in Diabetes. *Gastroenterology* [Internet]. 2017;153(2):350–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.039>
- Min YW, Ko EJ, Lee JY, Rhee PL. Impaired neural pathway in gastric muscles of patients with diabetes. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-24147-y>
- Huang Y, Sun J, Wang X, Tao X, Wang H, Tan W. Asymptomatic chronic gastritis decreases metformin tolerance in patients with type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(4):461–5.
- Wan Z, Song L, Hu L, Hu M, Lei X, Huang Y, et al. Helicobacter pylori infection is associated with diabetes among Chinese adults. *J Diabetes Investig*. 2020;11(1):199–205.

11. Zafar K, Ram V, Kumar M. A study of Helicobacter pylori infection in diabetes mellitus. *Int J Res Med Sci.* 2016;4(9):4166–71.
12. Li JZ, Li JY, Wu TF, Xu JH, Huang CZ, Cheng D, et al. Helicobacter pylori infection is associated with type 2 diabetes, not type 1 diabetes: An updated meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017. Available from: <https://doi.org/10.1155/2017/5715403>
13. Wang F, Liu J, Lv Z. Association of Helicobacter pylori infection with diabetes mellitus and diabetic nephropathy: A meta-analysis of 39 studies involving more than 20,000 participants. *Scand J Infect Dis.* 2013;45(12):930–8.
14. Yang YJ, Wu CT, Ou HY, Lin CH, Cheng HC, Chang WL, et al. Male non-insulin users with type 2 diabetes mellitus are predisposed to gastric corpus-predominant inflammation after H. pylori infection. *J Biomed Sci [Internet].* 2017;24(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0389-x>
15. Cheng KP, Yang YJ, Hung HC, Lin CH, Wu CT, Hung MH, et al. Helicobacter pylori eradication improves glycemic control in type 2 diabetes patients with asymptomatic active Helicobacter pylori infection. *J Diabetes Investig.* 2019;10(4):1092–101.
16. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon A, et al. Management of helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut.* 2017;66(1):6–30.
17. Yao CC, Kuo CM, Hsu CN, Yang SC, Wu CK, Ta WC, et al. First-line helicobacter pylori eradication rates are significantly lower in patients with than those without type 2 diabetes mellitus. *Infect Drug Resist.* 2019;12:1425–31.
18. Bang CS, Baik GH. Attempts to enhance the eradication rate of Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5252–62.
19. Ko SH, Yoo DY, Kim YJ, Choi SM, Kang KK, Kim H, et al. A mechanism for the action of the compound DA-6034 on NF- $\kappa$ B pathway activation in helicobacter pylori-infected gastric epithelial cells. *Scand J Immunol.* 2011;74(3):253–63.
20. Kim J II, Park SW, Lim JJ, Sohn S II, Shin JS, Park SC, et al. Gastroprotective effects of the isopropanol extract of Artemisia princeps and its gastroretentive floating tablets on gastric mucosal injury. *Acta Pharm.* 2017;67(4):479–94.
21. Choi YJ, Lee DH, Choi MG, Lee SJ, Kim SK, Song GA, et al. Evaluation of the efficacy and safety of DA-9601 versus its new formulation, DA-5204, in patients with gastritis: Phase III, randomized, double-blind, non-inferiority study. *J Korean Med Sci.* 2017;32(11):1807–13.
22. Kim M, Min YS, Sohn UD. Cytoprotective effect of eupatilin against indomethacin-induced damage in feline esophageal epithelial cells: relevance of HSP27 and HSP70. *Arch Pharm Res [Internet].* 2018;41(10):1019–31. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12272-018-1066-7>
23. Lee S, Lee M, Kim SH. Eupatilin inhibits H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptotic cell death through inhibition of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor- $\kappa$ B. *Food Chem Toxicol.* 2008;46(8):2865–70.
24. Ryoo SB, Oh HK, Yu SA, Moon SH, Choe EK, Oh TY, et al. The effects of eupatilin (stillen®) on motility of human lower gastrointestinal tracts. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2014;18(5):383–90.
25. Cai M, Phan PTT, Hong JG, Kim DH, Kim JM, Park SJ, et al. The neuroprotective effect of eupatilin against ischemia/reperfusion-induced delayed neuronal damage in mice. *Eur J Pharmacol [Internet].* 2012;689(1–3):104–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.05.042>
26. Sapkota A, Gaire BP, Cho KS, Jeon SJ, Kwon OW, Jang DS, et al. Eupatilin exerts neuroprotective effects in mice with transient focal cerebral ischemia by reducing microglial activation. *PLoS One [Internet].* 2017;12(2):1–17. Available from: [doi:10.1371/journal.pone.0171479](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171479)
27. Shah SWA, Ghias M, Shoaib M, Ali N, Shah I, Umar MN, et al. Antidiabetic potential of flavonoids from Artemisia macrocephala Jaquem in streptozotocin-induced diabetic rats: Pharmacological and biochemical approach. *Pak J Pharm Sci.* 2019;32(6):2865–71.
28. Maslova HS. Osoblyvosti otsinky chynnykh ryzkyk vynyknennia erozyvno-vyrazkovykh urazhen' hastroduodenalnoi zony u khvorykh na khronichni leikemii. Suchasna hastroenterolohiia. 2015;5(85):21–5. [in Ukrainian].
29. Skrypnyk IN. Sovremennyye podhody k vyboru antihelikobakternoj terapii u bol'nykh s pepticheskoj jazvoj, associirovannoj s Helicobacter pylori, i oценка ee vlijanija na sostojanie metabolicheskikh processov v slizistom bar'ere gastroduodenal'noj zony. Ukrainyskyi terapevtychnyj zhurnal. 2001;3(3):24–33. [in Russian].

### ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЕУПАТИЛІНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ HELICOBACTER PYLORI-АСОЦІЙОВАНИЙ ГАСТРИТ ТА СУПУТНІЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

**Радіонова Т. О., Скрипник І. М., Гопко О. Ф., Криворучко І. Г., Скрипник Р. І.**

**Резюме.** У хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2) актуальним є вивчення патогенетичних особливостей розвитку гастроентерологічної патології та розробка диференційованих підходів до лікування.

**Мета.** Обґрунтувати використання eupatiliну у хворих на хронічний Helicobacter pylori (HP)-асоційований гастрит та супутній ЦД2.

Проведено оцінку стану прооксидантної та антиоксидантної систем організму, резистентності слизового бар'єра шлунка та ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний гастрит (ХГ) та супутній ЦД2 в залежності від інфікування HP у порівнянні з хворими на ХГ без ЦД.

Використання eupatiliну на фоні антигелікобактерної терапії (АГБТ) у хворих на HP-асоційований ХГ та супутній ЦД2 дозволяє нормалізувати стан резистентності слизового бар'єра шлунка, покращити показники антиоксидантного захисту та підвищити ефективність АГБТ.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, Helicobacter pylori, хронічний гастрит, eupatilin.

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭУПАТИЛИНА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ HELICOBACTER PYLORI-АССОЦИИРОВАННЫМ ГАСТРИТОМ И СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

**Радионова Т. А., Скрипник И. Н., Гопко А. Ф., Криворучко И. Г., Скрипник Р. И.**

**Резюме.** У больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) актуальным является изучение патогенетических особенностей развития гастроэнтерологической патологии и разработка дифференцированных подходов к лечению.

**Цель.** Обосновать использование eupatiliна у больных хроническим Helicobacter pylori (HP)-ассоциированным гастритом и сопутствующим СД2.

Проведено оценку состояния про- и антиоксидантной систем организма, резистентности слизистого барьера желудка, а также эндогенной интоксикации у больных хроническим гастритом (ХГ) и сопутствующим СД2 в зависимости от инфицирования HP в сравнении с больными ХГ без СД.

Применение eupatiliна на фоне антигелікобактерной терапии (АГБТ) у больных HP-ассоциированным ХГ и сопутствующим СД2 позволяет нормализовать состояние резистентности слизистого барьера желудка, улучшить показатели антиоксидантной защиты и повысить эффективность АГБТ.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, Helicobacter pylori, хронический гастрит, eupatilin.

### PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF EUPATILIN PRESCRIPTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HELICOBACTER PYLORI-ASSOCIATED GASTRITIS AND CONCOMITANT TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Radionova T. O., Skrypnyk I. M., Hopko O. F., Kryvoruchko I. G., Skrypnyk R. I.

**Abstract.** The study of pathogenetic pathways of gastroenterological pathology in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and development of differentiated treatment approaches is relevant task of modern medicine.

*Research aim* was to study the state of antioxidant system, resistance of the gastric mucosal barrier, and endogenous toxicity in patients with chronic antral gastritis (CG) and concomitant T2DM considering Helicobacter pylori (HP) status comparing to patients with CG without DM.

*Research object and methods.* 172 patients with endoscopically and histologically confirmed CG were enrolled into the study, 92 out of them had compensated or subcompensated T2DM. According to the HP status all patients were divided onto 4 groups: I (n=71) – had HP(+) CG and T2DM; II (n=21) – had HP(-) CG and T2DM; III (n=48) – patients with HP(+) CG who had no T2DM; IV (n=32) – those with HP(-) CG who had no T2DM. According to the prescribed treatment patients of the I and III groups were further subdivided: groups I-A (n=35) and III-A (n=24) underwent standard triple anti-Helicobacter therapy (AHBT); patients in groups I-B (n=36) and III-B (n=24) were additionally prescribed Eupatilin 60 mg (“Stillen”) for 28 days to AHT.

In blood serum before the treatment and on the 28 day after the treatment oxidatively modified proteins (OMP), catalase, molecules of the average mass (MAM), free fucose and N-acetylneuraminic acid (NANA) were measured. To objectivize normal ranges, we additionally formed the group of almost healthy (AH) individuals (n=22).

*Results.* The mean age of patients in groups I, II, III and IV was 62.41±8.95 years, 58.71±8.42 years, 55.88±12.96 years and 51.16±13.62 years respectively. The distribution of male/female in group I was 48/23, group II – 15/6, group III – 23/25, and group IV – 23/9. At the moment of the first examination the mean value of fasting glucose level in the group I was 7.12±2.12 mmol/L, HbA1c 6.37±0.92%, group II – 7.39±2.65 mmol/L and HbA1c 6.53±0.97%.

The presence of concomitant T2DM and HP infection in patients with CG worsens all investigated markers, which highlights the need in therapy intensification in case of comorbidity. Thus, in patients of group I MAM level was 1.1 times more, fucose – 1.6 times more, NANA – 3.6 times more, OMP – 1.3 times more on the background of catalase rise 1.3 times more in comparison to the patients of group IV (p<0,05). The last two readings indicate the inability of antioxidant system to reduce oxidative stress despite of its higher activation.

HP infection in patients with CG and concomitant T2DM doesn't have a significant influence on MAM, catalase and OMP. So probably, these changes in patients of the group I were caused by mechanisms of T2DM. Otherwise, HP infection in patients with T2DM leads to NANA and fucose rise 1.1 times more, which shows the role of HP in disturbances of gastric mucosal barrier. There was a correlation between fucose and NANA levels in patients of the I and II groups with concomitant T2DM (r=+0.305, p=0.01 та r=+0.784, p=0.00003 in patients of groups I and II respectively).

Additional Eupatilin prescription to AHT in the group I-B provided intensified positive changes in comparison to I-A group: catalase level was additionally increased 1.2 times more, OMP were decreased 1.2 times less, NANA was decreased 3.2 times less and fucose decreased 1.8 times less (p<0.05). HP eradication was achieved in 83,3% patients who took AHBT with Eupatilin, and in 77,1% who underwent AHT without eupatilin.

Thus, additional Eupatilin prescription to the course of AHBT in patients with HP-associated CG and concomitant T2DM allows to normalize the state of gastric mucosal barrier resistance and to improve antioxidant defense of the organism.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, Helicobacter pylori, chronic gastritis, eupatilin.

Рецензент – проф. Костенко В. О.  
Стаття надійшла 07.05.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2020-2-156-154-158

УДК 612.83:612.662.9:618.173-073.7/-076-085:615.2.1-092.9

Родинський О. Г., Ткаченко С. С., Маража І. О.

### БІОЕЛЕКТРИЧНА АКТИВНІСТЬ ВОЛОКОН ДОРСАЛЬНОГО КОРИНЦЯ СПИННОГО МОЗКУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПОАНДРОГЕНЕМІЇ ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро)

tkachenkoss@i.ua

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дана робота є фрагментом НДР «Механізми функціонування центральної та периферичної нервової системи за нормальних та патологічних умов», № державної реєстрації 0114U000932.

**Вступ.** Тестостерон має нейропротекторний ефект в нервових волокнах, отже дефіцит тестостерону може призводити до різних форм дегенерації нервових стовбурів, що може в кінцевому результаті викликати навіть структурно-функціональні зміни [1]. Ультраструктурні дослідження показують наявність позаядерних андрогенових рецепторів (AR) в ден-

дритах та астроцитах. Кастрація щурів-самців призводить до майже повної втрати позаядерних AR [2]. З дією тестостерону також пов'язують збільшення розміру соми нейронів, зростання нейритів, пластичність та синаптогенез. Встановлено також, що чоловічі статеві гормони зменшують ступінь пошкодження спинного мозку in vitro [3]. Більшість досліджень, що описують вплив андрогенів на стан нервових волокон, стосується еферентної частини рефлекторної дуги [1,3,4,5,6,7], тоді як аферентні провідні шляхи здебільшого залишаються поза межами вивчення. Крім того, досліджень, що проводилися у віддалених