



Г. Д. Фадеенко, А. Е. Гріднев
 ГУ «Национальный институт терапии
 имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Нарушение синтеза оксида азота в слизистой оболочке пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с гипертонической болезнью

Цель — изучить экспрессию NO-синтаз и определить содержание тучных клеток в слизистой оболочке (СО) пищевода у пациентов с сочетанием гастроэзофагеальной рефлюксной (ГЭРБ) и гипертонической (ГБ) болезни.

Материалы и методы. Исследование проведено на препаратах СО пищевода с признаками рефлюкс-эзофагита (96 больных с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ и 70 пациентов с изолированной ГЭРБ). Сравнивали их с препаратами неизменной СО пищевода с отсутствием макроскопических проявлений воспаления при эндоскопии и каких-либо признаков патоморфологических изменений эпителия при гистологическом анализе (контрольная группа, n = 15). Экспрессию NO-синтаз изучали непрямым иммуногистохимическим пероксидазным методом с использованием поликлональных антител к NO-синтазам (Thermo Scientific). Количество тучных клеток в препаратах СО пищевода определяли гистохимическим методом.

Результаты. Иммуногистохимический анализ экспрессии эндотелиальной NO-синтазы в препаратах СО пищевода выявил незначительное, но достоверное повышение ее уровня при рефлюкс-эзофагите у пациентов с изолированной ГЭРБ и с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ. Изменение экспрессии индуцибельной NO-синтазы было более выраженным. У пациентов с коморбидной патологией показатели экспрессии индуцибельной NO-синтазы были выше в 3,5 раза по сравнению с контрольной группой. У больных с изолированным течением ГЭРБ экспрессия индуцибельной NO-синтазы превышала контрольные значения более чем в 4 раза. Выявлено существенное повышение количества эзофагеальных тучных клеток как при изолированной ГЭРБ, так и при сочетании ГЭРБ с ГБ.

Выводы. При сочетании ГЭРБ и ГБ и при изолированной ГЭРБ имеют место нарушения в системе синтеза оксида азота, которые проявляются существенным повышением экспрессии индуцибельной NO-синтазы клетками СО пищевода на фоне менее выраженного увеличения экспрессии эндотелиальной NO-синтазы. Коморбидная патология приводит к нарушению соотношения экспрессии эндотелиальной и индуцибельной NO-синтаз. Существенное возрастание количества эзофагеальных тучных клеток у больных ГЭРБ может способствовать повышению экспрессии NO-продуцирующих ферментов в СО пищевода.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гипертоническая болезнь, эндотелиальная и индуцибельная NO-синтазы, слизистая оболочка пищевода.

Широкая распространенность и продолжающийся рост заболеваемости обуславливают интерес к изучению патогенетических механизмов сочетания гастроэзофагеальной рефлюксной (ГЭРБ) и гипертонической болезни

(ГБ) [8, 9]. Проблема коморбидности этих патологий — актуальна и требует более детального изучения их патогенетических взаимосвязей в плане возможной интерференции основных предикторов [8, 9, 11]. Несмотря на интенсивное исследование как ГЭРБ, так и ГБ, вопросы их коморбидности изучены мало. В первую очередь

это касается тканевых и клеточных механизмов развития данных заболеваний и реализации их взаимовлияния. В качестве общего патогенетического механизма рассматривают эндотелиальную дисфункцию с нарушением выработки оксида азота (NO) [5, 12]. NO, один из наиболее важных биологических медиаторов, принимает участие во многих физиологических и патофизиологических процессах. NO — ключевой регулятор сосудистого гомеостаза, который поддерживает активную вазодилатацию, регулирует кровоток и контролирует артериальное давление. Многофакторное влияние NO при ГЭРБ проявляется как в регуляции моторики пищевода, так и в защите его слизистой оболочки (СО) [2, 8]. Однако при высоких концентрациях этот медиатор может оказывать цитостатическое воздействие. Синтез NO из L-аргинина осуществляется под действием трех основных изоформ фермента NO-синтазы: нейрональной, эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) [14].

Синтез NO тесно связан с функционированием тучных клеток, или мастоцитов. Тучные клетки играют ведущую роль как в патогенезе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, так и при различных сосудистых патологиях [10, 19]. Эти клетки синтезируют и секретируют медиаторы, активируя и модулируя функции соседних клеток, и инициируют тем самым сложные физиологические изменения. К таким медиаторам в первую очередь принадлежит NO.

Цель работы — изучить экспрессию NO-синтазы и определить содержание тучных клеток в слизистой оболочке пищевода у пациентов с сочетанием гастроэзофагеальной рефлюксной и гипертонической болезни.

Материалы и методы

Обследованы 89 пациентов с изолированной ГЭРБ и 126 с ГЭРБ и ГБ 2-й стадии 1–3 степени, средний возраст которых составил ($41,99 \pm 1,57$) и ($55,92 \pm 0,91$) года соответственно.

Определение стадии и степени артериальной гипертензии и стратификацию риска для оценки прогноза проводили согласно клиническим рекомендациям по артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г. [3]. Диагноз ГЭРБ устанавливали согласно Монреальскому консенсусу (2006) [16]. Верификацию эндоскопически позитивной ГЭРБ осуществляли посредством фиброэзофагогастродуоденоскопии с гистологическим исследованием биоптатов СО нижней трети пищевода (96 больных с коморбидным течением ГЭРБ и ГБ и

70 больных с изолированной ГЭРБ). Дальнейшее исследование проводили на препаратах СО пищевода с признаками рефлюкс-эзофагита и сравнивали их с препаратами неизменной СО пищевода с отсутствием макроскопических проявлений воспаления при эндоскопии и каких-либо признаков патоморфологических изменений эпителия (удлинение сосочков, склероз, отек и клеточный инфильтрат) при гистологическом анализе (контрольная группа, $n = 15$).

Для гистологического и иммуногистохимического исследования использовали биопсийный материал, полученный при видеоэндоскопии из СО дистального отдела пищевода на 3 см выше условной циркуляторной линии, соединяющей проксимальные концы складок желудка.

Экспрессию NO-синтаз изучали на парафиновых срезах толщиной 5 мкм непрямым иммуногистохимическим пероксидазным методом с использованием поликлональных антител к NO-синтазам производства Thermo Scientific с последующей инкубацией с диаминобензидином и докрасиванием гематоксилином Майера. Визуализацию проводили с использованием системы детекции UltraVision LP (Thermo Scientific). Препараты изучали с помощью микроскопа Micros MS 300 (Австрия) с использованием цифровой видеокамеры CAM 2800 при световой микроскопии (объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$). Для анализа изображения применяли метод цветной деконволюции [7]. Распространенность экспрессии оценивали на оцифрованном изображении по относительной площади иммунопозитивных структур (%) с помощью компьютерной морфометрической программы BioVision.

Количество тучных клеток в препаратах СО пищевода определяли гистохимическим методом [1].

Статистическую обработку проводили с помощью компьютерной программы SPSS 13. Статистический анализ данных осуществляли с заданной достоверностью (0,95). Полученные результаты считали достоверными, если $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Эндотелиальная NO-синтаза является конститутивной кальций-кальмодулинзависимой изоформой фермента и имеет преимущественно физиологическое значение, поскольку количество образуемого NO относительно невелико. Индуцибельная NO-синтаза не зависит от кальций-кальмодулиновой системы, проявляет активность через 6–8 ч (время, необходимое для активации генов и начала синтеза фермента) после

Таблиця. Показатели экспрессии NO-синтаз и количество тучных клеток в слизистой оболочке пищевода

Показатель	Контрольная группа	ГЭРБ и ГБ	Изолированная ГЭРБ
Экспрессия eNOS, %	8,81 ± 0,38	11,12 ± 0,10*	10,15 ± 0,05*
Экспрессия iNOS, %	4,76 ± 0,23	16,81 ± 0,22*	19,88 ± 0,17**
Отношение экспрессии eNOS к iNOS	1,85 ± 0,03	0,66 ± 0,02*	0,51 ± 0,01**
Количество тучных клеток (в поле зрения)	4,14 ± 0,08	7,89 ± 0,12*	7,47 ± 0,14*

Примечание. * Различия показателей относительно контрольной группы статистически значимы ($p < 0,05$).

** Различия показателей относительно пациентов с изолированной ГЭРБ статистически значимы ($p < 0,05$).

внешнего воздействия на клетки и продуцирует в десятки и сотни раз больше NO, чем конститутивные изоформы фермента. Низкие концентрации NO за счет конститутивной NO-синтазы обладают цитопротективным действием, тогда как избыточное количество NO, продуцируемое с помощью iNOS, является цитотоксичным, а повышенная экспрессия этого изофермента ассоциируется с активацией воспалительного процесса [15].

Иммуногистохимический анализ экспрессии eNOS в препаратах СО пищевода выявил незначительное, но достоверное повышение ее уровня при рефлюкс-эзофагите у пациентов с изолированной ГЭРБ и с сочетанным течением ГЭРБ и ГБ (таблица).

В группе больных с сочетанной патологией экспрессия eNOS возросла на 26 %, а в группе с изолированной ГЭРБ — на 15 % по сравнению с контролем.

Изменения экспрессии iNOS были значительно нагляднее (см. таблицу). У пациентов с ГЭРБ в сочетании с ГБ показатели экспрессии iNOS были выше в 3,5 раза по сравнению с контролем. У больных с изолированным течением ГЭРБ экспрессия iNOS превышала контрольные значения более чем в 4 раза. Резкое повышение экспрессии iNOS у больных ГЭРБ приводило к дисбалансу между конститутивной и индуцибельной изоформами фермента. Соотношение экспрессии eNOS и iNOS достоверно снижалось у всех обследованных пациентов по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Наибольшую экспрессию eNOS обнаружили в стенке сосудов с незначительным распространением на периваскулярное пространство (рис. 1), тогда как экспрессия iNOS носила диффузный характер и наблюдалась как в стенке сосуда, так и в периваскулярном пространстве и строме подлежащей ткани, особенно выраженная экспрессия — в клетках воспалительного инфильтрата (рис. 2).

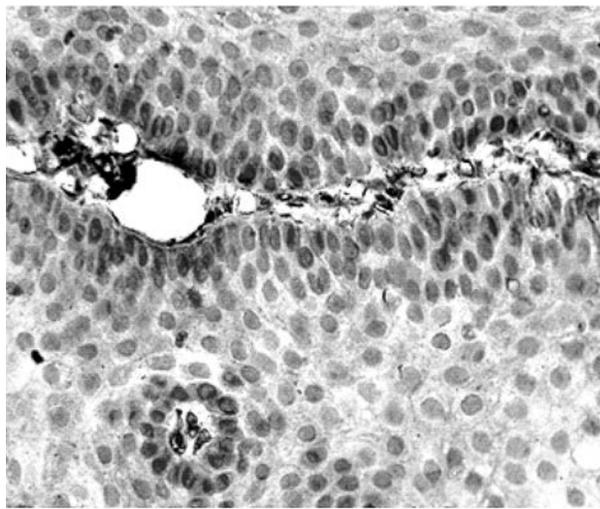


Рис. 1. Экспрессия эндотелиальной NO-синтазы в сосудах слизистой оболочки пищевода.

Непрямой иммуногистохимический метод с докрасиванием гематоксилином Майера. ×400

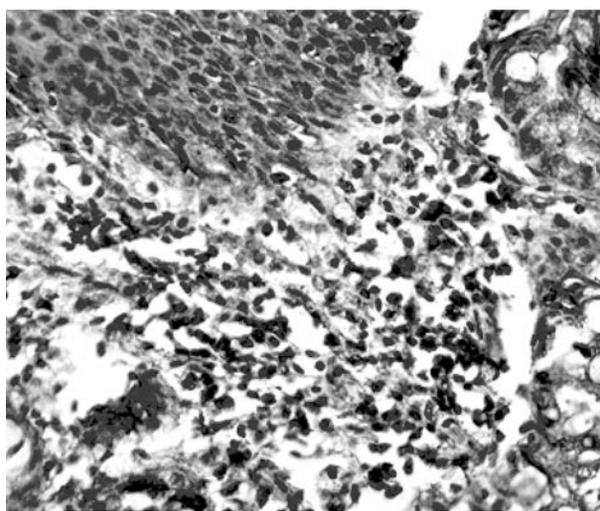


Рис. 2. Выраженная экспрессия индуцибельной NO-синтазы клетками слизистой оболочки пищевода и клетками воспалительного лимфогистиоцитарного инфильтрата.

Непрямой иммуногистохимический метод с докрасиванием гематоксилином Майера. ×400

Источником NO в желудочно-кишечном тракте служат эпителий, сосудистый эндотелий, гладкие мышцы, тучные клетки, лейкоциты, нейтрофилы и макрофаги, энтеральные нейроны [12]. Эндогенное образование NO (как вазодилатора) имеет важное значение для поддержки микроциркуляции в сосудах и целостности СО пищевого канала. Оксид азота разнонаправленно влияет на кислотно-пептический фактор и цитопротекцию: уменьшает продукцию желудочной слизи и кислотопродукцию, способствует снижению гастропротективного действия простагландинов, обладает антимиотогенными и антипролиферативными свойствами [12].

Недостаток NO в тканях приводит к образованию эрозий и язв в желудке, развитию гастрита, гепатитов, цирроза, дискинезии желчного пузыря, нарушению моторики желудочно-кишечного тракта [12]. Вместе с тем воспалительные процессы при заболеваниях органов пищеварения и пищевода в частности связаны с существенным повышением концентрации NO [2].

Установлено, что избыток NO, являющегося нейротрансмиттером, вызывает снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и определяет развитие ГЭРБ [15]. Показано, что выраженность изменений метаболизма NO и нитрогидрогической иннервации зависит от длительности ГЭРБ, степени выраженности ее клинических проявлений, эндоскопической стадии заболевания, что позволяет предположить патогенетическую значимость NO в развитии и прогрессировании рефлюксной болезни.

При хронических сосудистых заболеваниях, как правило, наблюдается снижение синтеза NO, которое обычно связано с нарушением экспрессии или транскрипции eNOS, снижением доступности запасов L-аргинина, ускоренным метаболизмом NO (при повышенном образовании свободных радикалов) [5].

Полученные нами данные о существенном повышении иммунореактивности iNOS ($p < 0,05$) при рефлюкс-эзофагите по сравнению с контролем отражают тесную взаимосвязь нарушения экспрессии фермента с патологическими реакциями в СО пищевода при ГЭРБ. Менее выраженное повышение экспрессии iNOS при сочетанной патологии по сравнению с изолированной ГЭРБ ($p < 0,05$), наиболее вероятно, связано с влиянием ГБ, поскольку в условиях длительного оксидантного стресса происходит постепенное истощение субстрата (L-аргинина) для образования NO [5]. Это может также свидетельствовать о том, что сочетанная патология не ассоциируется с более выраженной воспалительной активностью.

Наши данные о существенном повышении экспрессии iNOS в дистальном отделе пищевода при ГЭРБ согласуются с результатами других исследователей [14, 15]. В некоторых работах повышение экспрессии фермента рассматривают как фактор риска возникновения пищевода Барретта и связывают с развитием аденокарциномы [16].

В работе А. М. Осадчук и соавт. представлены количественные характеристики клеток СО пищевода, иммунопозитивных к NO-синтазе при разных формах ГЭРБ [6]. Авторы связывают формирование ГЭРБ с гиперплазией и гиперфункцией эпителиоцитов пищевода, синтезирующих NO, но использование в исследовании суммарных антител к NO-синтазе не позволяет установить изоформу фермента.

Наши результаты не согласуются с данными, полученными в работе L. B. Lazebnik и соавт., которые выявили более чем трехкратное повышение концентрации конститутивной eNOS в СО дистального отдела пищевода при рефлюкс-эзофагите на фоне незначительного повышения уровня индуцибельного фермента [13].

К основным гистологическим признакам изменения СО пищевода при ГЭРБ относят уменьшение плотности контактов между клетками эпителия (расширение межклеточного пространства), что способствует повышению его проницаемости. Установлено, что данный процесс протекает при активном участии тучных клеток, однако механизм процесса не до конца ясен. Тучные клетки происходят из соединительной ткани человека и являются главными инициаторами воспалительного каскада [10]. Функции тучных клеток многочисленны, например, продукция биологически активных веществ (гепарин, гистамин, серотонин, лейкотриены, хемокины и др.). Предполагается участие тучных клеток в процессах воспаления и свертывания крови [19]. Тучные клетки могут быть активированы как с помощью классического IgE-опосредованного пути, так и с помощью разных веществ (цитокины, гормоны, иммуноглобулины, нейропептиды и компоненты комплемента). Функциональная активация тучных клеток приводит к дегрануляции медиаторов, синтезированных и депонированных в секреторных гранулах или к их синтезу *de novo* [18].

Нами выявлено существенное повышение количества эзофагеальных тучных клеток как при изолированной ГЭРБ, так и при сочетании ГЭРБ с ГБ (см. таблицу). Возрастание количества мастоцитов в СО пищевода при разных формах ГЭРБ отмечают и другие авторы [18, 19]. Поскольку тучные клетки являются одним из важ-

ных источников NO в желудочно-кишечном тракте, то увеличение их количества может способствовать повышению экспрессии NO-продуцирующих ферментов у пациентов с ГЭРБ.

Таким образом, воспалительные процессы, проявления гипоксии и нарушение микроциркуляции при ГЭРБ и ГБ приводят к изменению синтеза NO за счет дисбаланса в системе NO-синтаз и повышения количества тучных клеток в СО пищевода. Проведенные нами исследования особенностей механизмов регуляции синтеза NO показали наличие общих для ГЭРБ и ГБ звеньев патогенеза. Прогностическое и диагностическое значение указанных факторов в формировании и прогрессировании коморбидной патологии нуждается в дальнейшем исследовании.

Выводы

При сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной и гипертонической болезни, как и при изолированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни возникают нарушения в системе синтеза оксида азота, которые проявляются существенным повышением экспрессии индуцибельной NO-синтазы клетками слизистой оболочки пищевода на фоне менее выраженного повышения экспрессии эндотелиальной NO-син-

тазы. Коморбидная патология вносит коррективы в синтез оксида азота клетками слизистой оболочки пищевода и приводит к нарушению соотношения экспрессии эндотелиальной и индуцибельной NO-синтаз.

Как при изолированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, так и при ее сочетании с гипертонической болезнью установлено существенное возрастание количества эзофагеальных тучных клеток, что может способствовать повышению экспрессии NO-продуцирующих ферментов в слизистой оболочке пищевода.

Перспективы дальнейших исследований. Дальнейшее изучение метаболизма оксида азота и его регуляторных факторов при гастроэзофагеальной рефлюксной и гипертонической болезни будет способствовать идентификации патогенетических механизмов, ведущих к функциональному нарушению защитной системы в пищеводе при коморбидном течении этих заболеваний.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Г. Ф., А. Г.

Сбор и обработка материала, статистическая обработка материала, написание текста — А. Г.

Редактирование — Г. Ф.

Список литературы

1. Арташян О. С., Юшков Б. Г., Храмова Ю. С. Морфологические аспекты участия тучных клеток в формировании общего адаптационного синдрома // Таврич. мед. — биол. вестник — 2012. — Т. 15, № 3. — С. 22—25.
2. Звенигородская Л. А., Нилова Т. В., Бондаренко Е. Ю. Регуляция оксида азота и терапия при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с абдоминальным ожирением // РМЖ. — 2011. — Т. 19, № 17. — С. 1097—1099.
3. Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року // Артеріальна гіпертензія. — 2013. — № 4 (30).
4. Маев И. В., Трухманов А. С., Мальшев И. Ю. и др. Исследование метаболизма оксида азота при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Клини. перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2007. — № 6. — С. 11—17.
5. Манухина Е. Б., Дауни Г. Ф., Маллет Р. Т. и др. Депо оксида азота (NO) и его адаптивная роль в сердечно-сосудистой системе // Патогенез. — 2012. — Т. 10, № 2. — С. 19—27.
6. Осадчук А. М., Палушкина М. Г., Давыдкин И. Л. и др. Совершенствование терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинические, эндоскопические и иммуногистохимические особенности вмешательства // Мед. альманах. — 2013. — № 1 (25).
7. Старцева М. С., Черток В. М. Количественная оценка интенсивности гистохимических и иммуногистохимических реакций с применением стандартных компьютерных программ // Тихоокеан. журн. — 2012. — № 1. — С. 121—123.
8. Фадеевко Г. Д., Гріднев О. Є., Несен А. О. та ін. Коморбідність і високий кардіоваскулярний ризик — ключові питання сучасної медицини // Укр. тер. журн. — 2013. — № 1. — С. 102—107.
9. Хлынова О. В., Туев А. В., Береснева Л. Н. и др. Проблема коморбидности с учетом состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и кислотозависимыми заболеваниями // Казан. мед. журн. — 2013. — Т. 94, № 1. — С. 80—85.
10. Farha S., Sharp J., Asosingh K. et al. Mast cell number, phenotype, and function in human pulmonary arterial hypertension // Pulmonary Circulation. — 2012. — Vol. 2, N 2. — P. 220—228.
11. Floria M., Drug V. L. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: From the cardiologist perspective // World J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 21 (10). — P. 3154—3156.
12. Kochar N. I., Chandewal A. V., Bakal R. L. Nitric oxide and the gastrointestinal tract // Int. J. Pharmacol. — 2011. — N 7. — P. 31—39.
13. Lazebnik L. B., Bordin D. S., Drozdov V. N. et al. Heterogeneity of nitric oxide synthase in distal esophagus of patients with gastroesophageal reflux disease // Gastroenterol. — 2010. — Vol. 5, suppl. 1. — P. 558.
14. Masahiko I., Takeshi S., Hajime N. et al. mRNA expression of inducible nitric oxide synthase, endothelial nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in esophageal mucosa biopsy specimens from patients with reflux esophagitis // Hepatogastroenterol. — 2006. — N 53 (69). — P. 41—49.

15. McAdam E., Haboubi H.N., Forrester G. et al. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) and nitric oxide (NO) are important mediators of reflux-induced cell signaling in esophageal cells // *Carcinogenesis*. — 2012. — Vol. 33, N 11. — P. 2035—2043.
16. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 1900—1920.
17. Vaninetti N.M., Geldenhuys L., Porter G.A. et al. Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine and p53 mutations in the molecular pathogenesis of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma // *Mol. Carcinog.* — 2008. — Vol. 47 (4). — P. 275—285.
18. Yue Y., Xiping D., Qiaomin W. et al. Alterations of mast cells in the esophageal mucosa of the patients with non-erosive reflux disease // *Gastroenterol. Res.* — 2011. — Vol. 4, N 2. — P. 70—75.
19. Zhong C.-J. Involvement of mast cell tryptase and proteinase-activated receptor-2 in stressed induced epithelial barrier dysfunction in esophagus // *UEG J.* — 2013. — P. A71.

Г.Д. Фадеєнко, О.Є. Гріднєв

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

Порушення синтезу оксиду азоту в слизовій оболонці стравоходу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу в поєднанні з гіпертонічною хворобою

Мета — вивчити експресію NO-синтази і визначити вміст опасистих клітин у слизовій оболонці (СО) стравоходу в пацієнтів з поєднанням гастроєзофагеальної рефлюксної (ГЕРХ) і гіпертонічної (ГХ) хвороби.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на препаратах СО стравоходу з ознаками рефлюкс-езофагіту (96 хворих з коморбідним перебігом ГЕРХ і ГХ та 70 пацієнтів з ізольованою ГЕРХ). Порівнювали їх з препаратами незміненої СО стравоходу з відсутністю макроскопічних виявів запалення при ендоскопії та будь-яких ознак патоморфологічних змін епітелію при гістологічному аналізі (контрольна група, n = 15). Експресію NO-синтази вивчали непрямим імуногістохімічним пероксидазним методом з використанням поліклональних антитіл до NO-синтази (Thermo Scientific). Кількість опасистих клітин у препаратах СО стравоходу визначали гістохімічним методом.

Результати. Імуногістохімічний аналіз експресії ендотеліальної NO-синтази в препаратах СО стравоходу виявив незначне, але значуще підвищення її рівня при рефлюкс-езофагіті у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ та з поєднаним перебігом ГЕРХ і ГХ. Зміна експресії індукцибельної NO-синтази була більш вираженою. У пацієнтів з коморбідною патологією показники експресії індукцибельної NO-синтази були вище в 3,5 рази порівняно з контрольною групою. У хворих з ізольованим перебігом ГЕРХ експресія індукцибельної NO-синтази перевищувала контрольні значення більше ніж у 4 рази. Виявлено суттєве підвищення кількості езофагеальних опасистих клітин як при ізольованій ГЕРХ, так і при поєднанні ГЕРХ з ГХ.

Висновки. При поєднанні ГЕРХ і ГХ та при ізольованій ГЕРХ мають місце порушення в системі синтезу оксиду азоту, які виявляються значущим підвищенням експресії індукцибельної NO-синтази клітинами СО стравоходу на тлі менш вираженого збільшення експресії ендотеліальної NO-синтази. Коморбідна патологія призводить до порушення співвідношення експресії ендотеліальної та індукцибельної NO-синтази. Істотне зростання кількості езофагеальних опасистих клітин у хворих на ГЕРХ може спричинити підвищення експресії ферментів, які продукують NO, в СО стравоходу.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гіпертонічна хвороба, ендотеліальна та індукцибельна NO-синтаза, слизова оболонка стравоходу.

G. D. Fadyeyenko, O. Ye. Gridnyev

SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Disturbance of nitric oxide synthesis in esophageal mucosa in patients with combination of gastroesophageal reflux disease and hypertension

Objective — to study the expression of NO-synthase and to determine levels of mast cells in the mucosa of patients with combination of gastroesophageal reflux disease (GERD) and essential hypertension (EH).

Materials and methods. The study was conducted on the esophageal mucosa biopsy specimens with signs of reflux esophagitis (96 patients with GERD and EH comorbidity and 70 patients with isolated GERD) and to compare them with the esophageal mucosa specimens without macroscopic manifestations of inflammation at endoscopy and any signs of pathological epithelial changes at histological analysis (control group, n = 15). NO-synthases expression was examined with immune histochemical staining using NO-synthase polyclonal antibody (Thermo Scientific). The number of mast cells in the esophageal mucosa was determined by histochemical method.

Results. Immune histochemical analysis of endothelial NO-synthase expression in esophageal mucosa specimens revealed small but significant increase of its levels at reflux esophagitis in patients with isolated GERD and in patients with GERD and EH comorbidity. Changes of inducible NO-synthase expression were more considerable. Inducible NO-synthase expression in patients with comorbidity was in 3.5 times higher than in the controls. The expression of inducible NO-synthase in patients with isolated GERD exceeded the reference values in more than 4 times. The number of esophageal mast cells was significantly increased at the isolated GERD and GERD in combination with EH.

Conclusions. In patients with both combination of GERD and EH, and isolated GERD, the disturbances in the system of nitric oxide synthesis were revealed, which manifested as significant increase of expression of inducible NO-synthase in the esophageal mucosa cells against the background of less pronounced increase of endothelial NO-synthase expression. Comorbid pathology resulted in the disruption of the ratio of endothelial and inducible NO-synthase expression. A significant increase in the number of mast cells in the GERD patients can enhance the expression of NO-producing enzymes in esophageal mucosa.

Key words: gastroesophageal reflux disease, essential hypertension, endothelial and inducible NO-synthase, esophageal mucosa.

Контактна інформація

Фадєєнко Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф., директор ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»
61039, м. Харків, просп. Любові Малої, 2а
Тел. (57) 373-90-32. E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 6 квітня 2016 р.