

АНОТАЦІЯ

Радіонова Т.О. Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина. – Українська медична стоматологічна академія, МОЗ України, Полтава, 2020.

Актуальність. Протягом останніх десятиліть зростає увага до проблематики коморбідної патології. Цукровий діабет 2 типу та його ускладнення залишаються у центрі уваги клініцистів та науковців усього світу. За різними даними, до 90% хворих на цукровий діабет мають гастроентерологічні скарги, що свідчить про часту асоціацію цукрового діабету із захворюваннями органів шлунково-кишкового тракту. У хворих на цукровий діабет розвиваються специфічні функціональні та структурні зміни шлунку, проте залишається недостатньо вивченим як впливає наявність порушень вуглеводного обміну на перебіг хронічного гастриту. Зважаючи на недостатню клінічну ефективність існуючих лікувальних стратегій, у тому числі стандартної антихелікобактерної терапії, у хворих на цукровий діабет 2 типу, актуальним залишається питання розробки нових терапевтичних підходів з урахуванням патогенетичних особливостей перебігу хронічного гастриту за умови його поєднання із цукровим діабетом 2 типу.

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування *Helicobacter pylori*-асоційованого хронічного гастриту у хворих із цукровим діабетом 2 типу на підставі вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу синтропії шляхом включення еупатіліну на фоні потрійної антихелікобактерної терапії та пробіотика.

Завдання дослідження: визначити клінічні особливості перебігу захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих на цукровий діабет 2 типу у порівнянні з хворими на цукровий діабет 1 типу; провести аналіз

клініко-ендоскопічних змін у хворих на хронічний гастрит у залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу та інфекції *H.pylori*, а також вивчити вплив *H.pylori* та синдрому надмірного бактеріального росту на характер клінічних проявів; дослідити стан системи антиоксидантного захисту та вираженість ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний гастрит у залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу та інфекції *H.pylori*; вивчити стан резистентності слизового бар'єру та морфологічні зміни слизової оболонки шлунку у хворих на хронічний гастрит у залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу та інфекції *H.pylori*; оцінити зміни у системі оксиду азоту у хворих на хронічний гастрит у залежності від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу та *H.pylori*; вивчити вплив поєднання хронічного гастриту та цукрового діабету 2 типу на психоемоційний стан та фізичний статус хворих за шкалою SF-36; обґрунтувати доцільність призначення еупатіліну на фоні стандартної потрійної антихелікобактерної терапії хворим на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу.

Методи дослідження: загально-клінічне обстеження хворих, оцінка стану ментального та фізичного здоров'я за допомогою опитувальника SF-36; біохімічні дослідження – визначення рівня глюкози, глікозильованого гемоглобіну, вмісту окисно-модифікованих білків, N-ацетилнейрамінової кислоти, фукози, не зв'язаної з білками, молекул середньої маси, нітритів, активності каталази, сумарної, конститутивних та індукцибельної синтаз оксиду азоту у сироватці крові, фекального антигену *H.pylori*; інструментальні методи дослідження – дихальний водневий тест з глюкозою, верхня ендоскопія з одномоментною рН-метрією та біопсією. Вивчали гістологічні препарати слизової оболонки шлунку, проводили морфометрію (вимірювали середню товщину слизової оболонки шлунку, глибину шлункових ямок, визначали співвідношення між паренхіматозним та стромальним компонентами залоз шлунку). Обстеження здійснювалось до початку лікування, через 1 та 3 місяці після лікування.

Наукова новизна одержаних результатів. Продовжено вивчення клінічного перебігу хронічного гастриту на фоні цукрового діабету 2 типу. Вперше визначені клініко-патогенетичні особливості перебігу хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу у порівнянні з хворими на цукровий діабет 1 типу та особами без супутнього цукрового діабету з урахуванням їх *H.pylori*-статусу та наявності синдрому надмірного бактеріального росту.

Вперше виявлено, що на спектр гастроінтестинальних симптомів у хворих на хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу статистично достовірно впливає інфекція *H.pylori* та синдром надмірного бактеріального росту. У дисертаційній роботі продемонстровано, що поєднання таких факторів, як цукровий діабет 2 типу та інфікування *H.pylori*, здатні потенціювати дисбаланс у системах оксиду азоту, про- та антиоксидантного захисту, суттєво послаблювати резистентність слизового бар'єру шлунку, а також викликати метаболічну ендогенну інтоксикацію. Вперше доведено, що поєднання хронічного гастриту з цукровим діабетом 2 типу призводить до зниження якості життя хворих не лише за рахунок погіршення психоемоційного статусу, але й різкого порушення сприйняття їх фізичного здоров'я.

Знайшло подальшого розвитку обґрунтування доцільності призначення еупатіліну у хворих на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит із супутнім цукровим діабетом 2 типу. Розроблено спосіб оптимізації антихелікобактерної терапії із додаванням пробіотика та еупатіліну. Доведено, що запропонована комбінація препаратів у хворих на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу дозволяє вплинути на основні патогенетичні механізми уражень слизової оболонки шлунку.

Практичне значення одержаних результатів: проведене дослідження дало змогу визначити клінічні, ендоскопічні та патогенетичні особливості перебігу хронічного гастриту у хворих на цукровий діабет 2 типу у залежності від їх *H.pylori*-статусу та оптимізувати лікувальну тактику ведення хворих на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит у поєднанні з супутнім цукровим діабетом 2 типу шляхом впливу на додаткові патогенетичні ланки формування

уражень шлунку на фоні цукрового діабету 2 типу. Показано, що хворим на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу доцільно додатково призначати еупатилін на фоні стандартної потрійної антихелікобактерної терапії з пробіотиком, що дозволяє підвищити клінічну ефективність лікування із досягненням тривалої клінічної ремісії, покращити стан вуглеводного обміну, системи оксиду азоту, антиоксидантного захисту та слизової оболонки шлунку. Отримані результати мають теоретичне та практичне значення у наступних галузях медицини: терапії, сімейній медицині, гастроентерології, ендокринології.

Результати. Цукровий діабет 2 типу є фактором ризику безбольового перебігу уражень гастродуоденальної зони (RR=2,92; 95%CI 1,18-7,26; p<0,05), тоді як цукровий діабет 1 типу є фактором ризику виникнення епігастрального больового синдрому (RR=1,74; 95%CI 1,02-3,00; p<0,05). У хворих на цукровий діабет 2 типу зростає також ризик безбольового перебігу, зокрема, хронічного гастриту (RR=4,70, 95%CI 2,57-8,60; p<0,05), що відбувається за рахунок супутньої діабетичної нейропатії (RR=1,53, 95% CI 1,10-2,14; p<0,05). Наявність цукрового діабету 2 типу підвищує ризик виникнення *H.pylori*-позитивного хронічного гастриту (RR=1,29, 95%CI 1,04-1,59; p<0,05), який, на відміну від *H.pylori*-негативного хронічного гастриту, асоціюється із зростанням частоти епігастрального болю (RR=2,51, 95%CI 1,01-6,27; p<0,05) та синдрому надмірного бактеріального росту (RR=1,71, 95% CI 1,28-2,30; p<0,05), який у свою чергу, характеризується переважанням у клінічній картині симптомів метеоризму (RR=3,27, 95%CI 1,48-7,20; p<0,05) та нудоти (RR=1,96, 95%CI 1,16-3,32; p<0,05).

Цукровий діабет 2 типу у хворих на хронічний гастрит – фактор ризику погіршення їх ментального здоров'я за рахунок показників життєздатності (RR=2,26, 95% CI 1,59-3,21; p<0,05) та соціального функціонування (RR=1,27, 95% CI 1,06-1,53; p<0,05), а також фізичного здоров'я (RR=3,04, 95% CI 1,91-4,86; p<0,05) за рахунок показників фізично-рольового функціонування

(RR=1,90, 95% CI 1,50-2,39; $p<0,05$), фізичного болю (RR=1,25, 95% CI 1,09-1,45; $p<0,05$) та загального сприйняття здоров'я (RR=1,30, 95% CI 1,09-1,57; $p<0,05$).

Поєднання позитивного *H.pylori*-статусу та цукрового діабету 2 типу викликає дисбаланс у про- та антиоксидантній системах: у сироватці крові у 1,3 рази ($p<0,05$) зростає активність каталази та у 1,3 рази ($p<0,05$) підвищується вміст окисно-модифікованих білків, що потенціює розвиток ендогенної інтоксикації та супроводжуються збільшенням вмісту молекул середньої маси у 1,1 рази ($p<0,05$) порівняно з хворими на *H.pylori*-негативний хронічний гастрит без супутнього цукрового діабету.

У порівнянні з пацієнтами, що мали *H.pylori*-негативний хронічний гастрит без ознак порушень вуглеводного обміну, найбільш виражене зростання у сироватці крові показників резистентності слизового бар'єру шлунку спостерігається у хворих на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу: вміст N-ацетилнейрамінової кислоти підвищується у 3,6 разів ($p<0,05$), фукози – у 1,6 разів ($p<0,05$).

H.pylori-позитивний хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу асоціюється з підвищенням продукції нітритів та активацією загальної NO-синтази у 5,0 разів ($p<0,05$) на фоні зростання активності індукцйбельної NO-синтази у 7,9 разів ($p<0,05$) та зниження конститутивних NO-синтаз у 2,7 разів ($p<0,05$) у сироватці крові у порівнянні з хворими на *H.pylori*-негативний хронічний гастрит без цукрового діабету 2 типу.

На фоні антихелікобактерної терапії з призначенням пробіотика *Saccharomyces boulardii* (базисна терапія), включення еупатіліну дозволяє досягти клініко-ендоскопічної ремісії у 86,1% хворих на *H.pylori*-позитивний хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу проти 62,9% серед хворих, що приймали лише базисну терапію. Рівень ерадикації *H.pylori* становить 83,3% проти 77,1% відповідно.

У хворих на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит та цукровий діабет 2 типу ад'ювантна терапія еупатіліном на фоні базисного лікування дозволяє посилити антиоксидантний захист, про що свідчить зростання активності

каталази у сироватці крові у 1,2 рази ($p < 0,05$) та зниження вмісту окисно-модифікованих білків у 1,2 рази ($p < 0,05$); підвищити резистентність слизової оболонки шлунку, що супроводжується зниженням показників N-ацетилнейрамінової кислоти у 3,2 рази ($p < 0,05$) та фукози, не зв'язаної з білками, у 1,8 рази ($p < 0,05$), які статистично не відрізняються від показників практично здорових осіб; покращити стан системи NO за рахунок зниження вмісту у сироватці крові нітритів у 1,5 рази ($p < 0,05$) та пригнічення активності загальної NO-синтази у 1,1 рази ($p < 0,05$) за рахунок зменшення потенціалу індукцибельної NO-синтази у 1,2 рази ($p < 0,05$) та підвищення активності конститутивних NO-синтаз у 1,5 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з хворими на *H.pylori*-асоційований хронічний гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу, які приймали базисну терапію.

Дані біохімічні зміни супроводжуються покращенням морфологічних характеристик слизової оболонки шлунку у вигляді зменшення її запальної інфільтрації, рівномірного покриття епітеліоцитів поверхневим шаром слизу, збільшення товщини слизової оболонки до $562,00 \pm 28,84$ мкм (проти $453,10 \pm 10,79$ мкм до лікування ($p < 0,05$)) та поліпшення стану мікроциркуляторного русла, що характеризується відновленням кровотоку в артеріолах та дрібних артеріях, зменшенням явищ венозного повнокрів'я, периваскулярного набряку та плазмоцитарної інфільтрації стінок судин.

Висновки. У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі, що виявляється у розкритті патогенетичних механізмів розвитку хронічного гастриту в залежності від *H.pylori* статусу у хворих на цукровий діабет 2 типу та удосконаленні лікувальної тактики ведення пацієнтів із даною синтропією.

Ключові слова: хронічний гастрит, цукровий діабет 2 типу, еупатилін, антихелікобактерна терапія, резистентність слизової оболонки шлунку.

ABSTRACT

Radionova T.O. Clinico-pathogenetic peculiarities of chronic gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus. – Qualification scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for obtaining Doctor of Philosophy (PhD) Degree in speciality 222 – Medicine. – Ukrainian Medical Stomatological Academy, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2020.

Actuality. Attention to the problems of comorbid pathology has been arising for the past decades. Diabetes mellitus type 2 and its complications are still in the focus of doctors and scientists all over the world. According to the different data, up to 90% of patients with diabetes mellitus suffer from gastrointestinal symptoms, which highlight the strong association between diabetes mellitus and gastrointestinal pathology. There is a wide range of known various functional and structural changes of stomach resulted from diabetes mellitus. However, it is still unknown if disturbances of the carbohydrate metabolism influence the course of chronic gastritis. Considering insufficient clinical outcomes of some usual treatment strategies in patients with type 2 diabetes mellitus, including standard antihelicobacter therapy, it is necessary to develop new therapeutic approaches to the treatment of chronic gastritis in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus taking into account possible specific pathogenetic pathways in case of such comorbidity.

The aim of the study – based on the study of clinical and pathogenetic peculiarities of syntropy, to enhance the efficacy of Helicobacter pylori-associated chronic gastritis treatment in patients with type 2 diabetes mellitus by eupatilin addition to the triple antihelicobacter therapy with probiotic.

Research objectives: to detect the clinical peculiarities of disorders of upper gastrointestinal tract in patients with type 2 diabetes mellitus in comparison to those with type 1 diabetes mellitus; to conduct the analysis of clinical and endoscopic changes in patients with chronic gastritis depending on the presence of concomitant type 2 diabetes mellitus and H.pylori, to detect if there is the influence of H.pylori and

small intestinal bacterial overgrowth on the clinical symptoms; to investigate the state of antioxidant system and endogenous metabolic intoxication in patients with chronic gastritis depending on the presence of concomitant type 2 diabetes mellitus and H.pylori; to study the resistance of stomach mucosal barrier and morphological changes of gastric mucosa in patients with chronic gastritis depending on the presence of concomitant type 2 diabetes mellitus and H.pylori; to assess the changes in nitric oxide system in patients with chronic gastritis depending on the presence of concomitant type 2 diabetes mellitus and H.pylori; to investigate the influence of such comorbidity as chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus on psychoemotional and physical state of patients using the scale SF-36; to substantiate the relevance of eupatilin prescription to the standard triple antihelicobacter therapy in patients with H.pylori-associated chronic gastritis and concomitant type 2 diabetes mellitus.

Research methods: general clinical examination of patients, an assessment of mental and physical health with SF-36 questionnaire; biochemical investigations – fasting glucose, glycosylated hemoglobin, oxidatively modified proteins, N-acetylneuraminic acid, fucose not bound to proteins, molecules of average mass, nitrites, activity of catalase, general, constitutional and inducible nitric oxide synthases in the blood serum, fecal antigen of H.pylori; instrumental investigations – hydrogen breath test with glucose, upper endoscopy with one-moment pH-metry and biopsy. Histological samples of stomach mucosa were studied using morphometry technique (mean thickness of mucosa, depth of gastric pits, ratio of parenchymal to stromal components of gastric glands). The examination was performed before the treatment, in one month, and 3 months after the treatment.

Scientific novelty of the results. Further investigation of clinical course of chronic gastritis associated with type 2 diabetes mellitus was performed. The peculiarities of chronic gastritis pathogenesis in patients with diabetes mellitus type 2 were studied and compared to those with type 1 diabetes mellitus and subjects with no signs of carbohydrate metabolism disturbances regarding their H.pylori-status and presence of small intestinal bacterial overgrowth.

It was established for the first time that clinical spectrum of gastrointestinal symptoms in patients with chronic gastritis and diabetes mellitus type 2 is significantly defined by H.pylori-infection and small intestinal bacterial overgrowth. The research shows that combination of such factors, as diabetes mellitus type 2 and H.pylori infection may potentiate the imbalance in nitric oxide system, weaken the antioxidant defense system, decrease resistance of stomach mucosal barrier, induce metabolic endogenous intoxication. We improved for the first time that association of chronic gastritis and diabetes mellitus type 2 leads to decreased quality of life of patients, not only through psychoemotional state worsening but also through marked physical state deterioration.

The substantiation of eupatilin prescription was further developed in patients with H.pylori-associated chronic gastritis and diabetes mellitus type 2. The option for antihelicobacter therapy optimization was proposed with the addition of probiotic and eupatilin. Such combination of drugs allows to affect pathogenetic mechanisms of stomach mucosal injury in patients with H.pylori-associated chronic gastritis and diabetes mellitus type 2.

The practical value of the results: the scientific investigation provided the opportunity to detect clinical, endoscopic, and pathogenetic peculiarities of chronic gastritis in patients with concomitant diabetes mellitus type 2 depending on their H.pylori-status and to optimize the therapeutic approach of managing the patients with H.pylori-positive chronic gastritis and diabetes mellitus type 2. The last was achieved by influence on additional pathogenetic pathways of stomach mucosal injury in case of concomitant diabetes mellitus type 2. Eupatilin addition to the standard triple therapy is a rational treatment option in patients with chronic H.pylori-associated gastritis and concomitant diabetes mellitus type 2, which induces the clinical efficacy of therapy with longstanding clinical remission and allows to improve carbohydrate metabolism, the state of nitric oxide system, antioxidative defense, state of stomach mucosa. The obtained results have theoretical and practical importance in the next fields of medicine: internal medicine, family medicine, gastroenterology, endocrinology.

Results. Diabetes mellitus type 2 is the risk factor for painless course of gastroduodenal disorders (RR=2.92; 95%CI 1.18-7.26; $p<0.05$), while diabetes mellitus type 1 is the risk factor for epigastric pain syndrome (RR=1.74; 95%CI 1.02-3.0; $p<0.05$). Diabetes mellitus type 2 increases the risk for painless chronic gastritis in particular (RR=4.70, 95%CI 2.57-8.60; $p<0.05$) due to the diabetic neuropathy (RR=1.53, 95% CI 1.10-2.14; $p<0.05$). Diabetes mellitus type 2 also increases the risk of H.pylori-associated chronic gastritis (RR=1.29, 95%CI 1.04-1.59; $p<0.05$), with the elevated frequency of epigastric pain (RR=2.51, 95%CI 1.01-6.27; $p<0.05$), and small intestinal bacterial overgrowth (RR=1.71, 95% CI 1.28-2.30; $p<0.05$), in which meteorism (RR=3.27, 95%CI 1.48-7.20; $p<0.05$) and nausea (RR=1.96, 95%CI 1.16-3.32; $p<0.05$) are predominantly reported.

Additionally, diabetes mellitus type 2 is a risk factor for mental health worsening with an influence on vitality (RR=2.26, 95% CI 1.59-3.21; $p<0.05$) and social functioning (RR=1.27, 95% CI 1.06-1.53; $p<0.05$) subscales, as well as physical health worsening (RR=3.04, 95% CI 1.91-4.86; $p<0.05$) with an influence on role physical (RR=1.90, 95% CI 1.50-2.39; $p<0.05$), bodily pain (RR=1.25, 95% CI 1.09-1.45; $p<0.05$) and general health (RR=1.30, 95% CI 1.09-1.57; $p<0.05$) subscales in patients with chronic gastritis.

The association of positive H.pylori status and diabetes mellitus type 2 induces marked changes in antioxidant system: the activity of catalase increases 1.3 times more ($p<0.05$), rate of oxidatively modified proteins – 1.3 times more ($p<0.05$), which potentiates endogenous intoxication and results in the rise of average mass molecules content 1.1 times more ($p<0.05$) compared to the patients with H.pylori-negative chronic gastritis without diabetes mellitus.

The most pronounced elevations of mucosal barrier resistance serum markers were observed among the patients with H.pylori-associated chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus: level of N-acetylneuraminic acid increased 3.6 times more ($p<0.05$) and fucose – 1.6 times more ($p<0.05$) in comparison to the patients with H.pylori-negative chronic gastritis without type 2 diabetes mellitus.

H.pylori-positive chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus are associated with the rise of blood serum nitrites level and activation of general NO-synthase – 5.0 times more ($p<0.05$) due to the increased activity of inducible NO-synthase – 7.9 times more ($p<0.05$) and decreased activity of constitutional NO-synthases – 2.7 times less ($p<0.05$) in comparison to the subjects with H.pylori-negative chronic gastritis without type 2 diabetes mellitus.

Eupatilin prescription additionally to the antihelicobacter therapy with probiotic *Saccharomyces boulardii* (basic therapy) allows to achieve clinical and endoscopic remission among 86.1% of patients with H.pylori-associated chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus vs 62.9% in patients, who underwent only basic therapy. H.pylori eradication levels are 83.3% vs 77.1% accordingly.

In patients with H.pylori-associated chronic gastritis and type 2 diabetes adjuvant eupatilin therapy added to the basic treatment enhances antioxidative defense through blood serum catalase activity increase 1.2 times more ($p<0.05$), level of oxidatively modified proteins decrease 1.2 times less ($p<0.05$); improves the resistance of stomach mucosal barrier through N-acetylneuraminic acid decrease 3.2 times less ($p<0.05$), fucose – 1.8 times less ($p<0.05$) that statistically do not differ from the readings of healthy individuals; improves the state of NO system by nitrites level decrease 1.5 times less ($p<0.05$) and suppression of general NO-synthase activity 1.1 times less ($p<0.05$) due to the reduction of inducible NO-synthase potential 1.2 times less ($p<0.05$) and increase of constitutional NO-synthase activity 1.5 times more ($p<0.05$) in comparison to the patients with H.pylori-associated chronic gastritis and concomitant type 2 diabetes mellitus who underwent only basic therapy.

These biochemical changes are accompanied by improved morphological characteristics of stomach mucosa: decreased inflammatory infiltration, uniform superficial mucous layer on epitheliocytes, thickening of the mucosa up to 562.0 ± 28.84 mcm (vs 453.10 ± 10.79 mcm before the treatment, $p<0.05$), and improved state of microcirculation, which was characterized by the restoration of blood supply in small arteries and arterioles, leveled plethora in venules, decreased perivascular edema and plasmocytic infiltration of blood vessels walls.

Conclusions. The thesis represents theoretical generalization and a new solution to the scientific problem that manifests itself in the disclosure of the pathogenetic mechanisms of chronic gastritis considering *H.pylori* status in patients with diabetes mellitus type 2, and shows the approach to the improvement of the therapeutic schemes for the patients with such syntropy.

Key words: chronic gastritis, type 2 diabetes mellitus, eupatilin, antihelicobacter therapy, resistance of stomach mucosa.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Радіонова ТО. Особливості перебігу захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих на цукровий діабет 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017;17(4): 207–210.
2. Скрипник ІМ, Радіонова ТО. Особливості клінічних проявів та лікування захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих на цукровий діабет. Український терапевтичний журнал. 2018;1: 72-79. *(Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз та систематизація даних, написання тексту. Співавтор: проф. Скрипник І.М. - редагування тексту, консультативна допомога під час обстеження хворих)*
3. Радіонова ТО. Вплив синдрому надмірного бактеріального росту на ефективність антихелікобактерної терапії у хворих на хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019;19(1): 38–42. doi: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.19.1.38>.
4. Радіонова ТО, Скрипник ІМ, Гопко ОФ, Криворучко ІГ, Скрипник РІ. Патогенетичне обґрунтування застосування еупатіліну у хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастрит та супутній цукровий діабет 2 типу. Вісник проблем біології і медицини. 2020;2(156): 149-154. doi: [10.29254/2077-4214-2020-2-156-149-154](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-2-156-149-154). *(Здобувачем проведено*

літературний пошук, відбір хворих, визначення біохімічних показників, аналіз результатів та їх узагальнення, написання тексту. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – концепція та дизайн дослідження, редагування висновків, доц. Гопко О.Ф. – визначення біохімічних показників у сироватці крові та їх аналіз, Криворучко І.Г., Скрипник Р.І. – визначення біохімічних показників в сироватці крові)

5. Радіонова ТО, Скрипник ІМ, Акімов ОЄ, Костенко ВО, Вірченко ВІ. Корекція стану системи оксиду азоту у хворих на *Helicobacter pylori*-асоційований хронічний гастрит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(2): 79-85. doi: 10.31718/2077-1096.20.2.79. *(Здобувачем проведено літературний пошук, відбір хворих, аналіз результатів та їх узагальнення, написання тексту. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – концепція та дизайн дослідження, редагування висновків, Акімов О.Є. – визначення біохімічних показників у сироватці крові, проф. Костенко В.О. – консультативна робота щодо інтерпретації та узагальнення отриманих біохімічних даних, Вірченко В.І. – проведення верхньої ендоскопії, опис візуалізованих змін, забір біопсійного матеріалу)*
6. Radionova TO, Skrypnyk IM, Maslova GS. Do *H.pylori* status and small intestinal bacterial overgrowth determine the clinical course of chronic active gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus? *Wiad Lek.* 2020;73(6): 1223-1228. doi: 10.36740/WLek202006127. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, аналіз отриманих результатів, оформлення статті до друку. Співавтори: проф. Скрипник І.М. - концепція та дизайн дослідження, редагування висновків, доц. Маслова Г.С. - консультативна допомога у наборі хворих, аналізі та інтерпретації отриманих результатів)*

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Скрипник ІМ, Радіонова ТО, Маслова ГС, Особливості ураження гастродуоденальної зони у хворих на цукровий діабет. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Цукровий діабет як інтегральна проблема внутрішньої медицини»; 2017 верес 7; Харків. Харків: ХНМУ; 2017; с.71-72. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистичну обробку результатів. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – наукове консультування, редагування тексту, доц. Маслова Г.С. – аналіз отриманих результатів)*
8. Радіонова ТО, Прогностичні фактори неефективності антихелікобактерної терапії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів присвяченої Дню науки «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя»; 2019 трав 23; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»; 2019; с.37.
9. Skrupnyk I, Radionova T, Small intestinal bacterial overgrowth as predictor of Helicobacter pylori eradication inefficacy in diabetes mellitus patients. EHMSG – XXXIInd International Workshop on Helicobacter & Microbiota in Inflammation & Cancer; 2019 Sept 5-7; Innsbruck. Innsbruck: John Wiley & Sons Ltd; 2019; Vol.24(Suppl.1); p.59-60. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистичну обробку результатів. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – наукове консультування, редагування тексту)*
10. Радіонова ТО, Підвищення ефективності антихелікобактерної терапії у хворих на цукровий діабет 2 типу. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Медична наука в практику охорони здоров'я»; 2019 лист 22; Полтава. Полтава: УМСА; 2019; с.23.
11. Maslova G, Skrupnyk I, Radionova T, Optimal treatment option for anti-Helicobacter therapy in patients with Helicobacter-associated gastritis and concomitant diabetes mellitus type 2. West Meets East: Functional Meets Organic

in Gastrointestinal Disease; 2019 Nov 29-30; Singapore. Freiburg: Falk Foundation e.V.; 2019; p.25. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, статистичну обробку результатів. Співавтори: доц. Маслова Г.С. – відбір хворих, аналіз отриманих результатів, проф. Скрипник І.М. – наукове консультування, редагування тексту)*

12. Радіонова ТО, Клініко-патогенетичні особливості хронічного антрального гастриту у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої Дню науки; 2020 трав 22; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»; 2020; с.36.
13. Skrupnyk I, Radionova T, How to enhance a resistance of gastric mucosal barrier in patients with Helicobacter pylori associated chronic gastritis and concomitant type 2 diabetes mellitus? UEG Week; 2020 Oct 11-13; Amsterdam. United European gastroenterology: UEG Journal; 2020; Vol.8; p.260. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистичну обробку результатів. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – наукове консультування, редагування тексту)*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

14. Скрипник ІМ, Гопко ОФ, Радіонова ТО, Криворучко ІГ, Скрипник РІ. Спосіб оптимізації лікування хронічного гастриту, асоційованого з Helicobacter pylori, у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №119-2020. Випуск з проблеми «Терапія». К.; 2020; 4с. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, статистичну обробку результатів. Співавтори: проф. Скрипник І.М. – наукове консультування, редагування тексту, доц. Гопко О.Ф. - аналіз та інтерпретація отриманих результатів, Криворучко І.Г. – аналіз отриманих результатів, Скрипник Р.І. – аналіз отриманих результатів)*